Здоров'я України
Видавничий дім

Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Кардіологія
Ревматологія
Кардіохірургія

№ 2 (87)
2023 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639

Порівняння ефективності антиагрегантних стратегій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця протягом 12 місяців лікування та після нього

Читайте на сторінці **7**

Аналіз підходів до лікування антикоагулянтами у пацієнтів із фібриляцією передсердь в умовах реальної клінічної практики

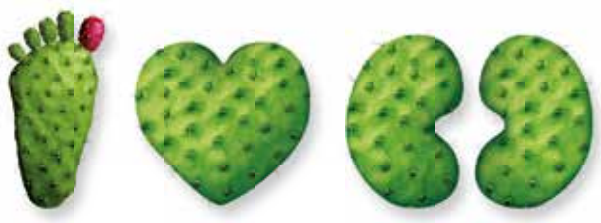
Читайте на сторінці **10**

Застосування вакцин проти COVID19 і можливі побічні ефекти з боку імунної системи: новий виклик для ревматологів

Читайте на сторінці **15**

Фармакотерапія первинного остеопорозу або низької кісткової маси для запобігання переломам у дорослих

Читайте на сторінці **23**



Мультисистемне захворювання
Йти до мети. Щодня [2-4]

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

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

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ М04А А03. ***Показання.*** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. ***Протипоказання.*** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». ***Спосіб застосування та дози.*** *Подагра.* Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. ***Ниркова недостатність*** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. ***Виведення.*** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ^{14}C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. ***Категорія відпуску.*** За рецептом.
Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

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

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

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

UA_Adn_03_2022_V1_Press. Затверджено до друку: 14.10.2022.

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
* Наклад із 10.05.2022 р.

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

Диклоберл®

diclofenac sodium

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ

ЗА РЕКОМЕНДАЦІЯМИ ЛІКАРІВ[1]

- **АМПУЛИ СИСТЕМИ OPC (ONE-POINT CUT) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ ПОТРІБНЕ![2]**
- **В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ 20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ[2]***

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочена інструкія для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.

Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію).**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В05.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньомязовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. *Дорослі.* Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. *Діти.* Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям..

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечнику з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл®№75 №657 від 07.04.2023. Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, спосіб застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі М01А В05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer"/"Фармстандарт" компанії "Proxima Research". 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції

UA-DIC-02-2023-V1-Print. Затверджено 09/05/2023

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Диференційна діагностика болю в нижній частині спини

За матеріалами Науково-практичної онлайн-конференції «На перехресті неврології та психіатрії. Клінічні випадки» (15 березня 2023 р.)

Біль у попереку є основною причиною інвалідизації населення у всьому світі незалежно від рівня доходів. Попри те, що за останнє десятиліття витрати на лікування болю в спині значно зросли, рівень інвалідизації, пов'язаної із цією проблемою, практично не змінився. Опитування майже 200 тис. осіб у 43 країнах продемонструвало, що пацієнти з болем у спині мають принаймні вдвічі вищий ризик розвитку одного з п'яти психічних розладів (депресія, тривога, стрес, психоз, депривація сну), порівняно з тими, хто не страждає на цей стан (O'Connell, 2017). Про диференційну діагностику болю в спині та ефективні підходи до його лікування розповіла д.мед.н., професорка кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика Марина Анатоліївна Тріщинська.

Проблема болю

Проблема болю у спині не втрачає своєї актуальності, тому будь-які спроби полегшити стан пацієнтів і поліпшити якість їхнього життя є надзвичайно важливими. Відповідно до огляду світової медичної періодики Міжнародної асоціації дослідження болю (IASP, 2020), біль завжди є особистим переживанням, на яке різною мірою мають вплив біологічні, психологічні та соціальні чинники. Біль і ноцицепція є різними феноменами. Зокрема, біль може бути пояснений виключно активністю чутливих нейронів. Водночас людина пізнає концепцію болю через різноманітний досвід, тож необхідно зважати на скарги пацієнта, який відчуває біль. Хоча біль зазвичай відіграє адаптивну роль, він може чинити негативний вплив на функціонування, а також соціальний і психологічний добробут. Відомо, що вербальний опис є лише одним із поведінкових механізмів вираження болю, тоді як нездатність повідомити про біль не означає, що людина його не відчуває.

Біль у спині: чинники ризику та причини

Дорсопатія – група захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини невісцеральної етіології, що пов'язані з дегенеративними захворюваннями хребта.

Загалом до групи ризику розвитку дорсопатій належать офісні працівники (тривала робота в положенні сидячи), спортсмени (ненормовані фізичні навантаження), особи, які працюють у шкідливих умовах за важкістю трудового процесу (шахтарі, вантажники, будівельники, механізатори та ін.), військовослужбовці (статичне навантаження), а також особи з надлишковою масою тіла та ожирінням.

Біль у спині зазвичай минає протягом декількох тижнів або місяців, при цьому він може розвиватися будь-де вздовж хребта – від шиї до стегон. Але в деяких випадках біль може тривати досить довго або продовжувати повертатися. Чинниками ризику, пов'язаними зі скаргами на біль у спині, є куріння, ожиріння, вік, жіноча стать, фізично та психологічно напружена робота, низький рівень освіти, сидячий спосіб життя, психологічні фактори (депресія, соматизація) тощо.

Однією з найчастіших дорсопатій та серйозною поширеною проблемою охорони здоров'я є біль у нижній частині спини. Його глобальна поширеність у дорослих становить близько 12%, тоді як поширеність упродовж року – 38%, а протягом життя – близько 40% (Calderon-Ospina et al., 2020). Внаслідок збільшення кількості супутніх захворювань (наприклад, ожиріння), старіння, а також впливу таких чинників способу життя, як куріння та гіподинамія, поширеність болю в нижній частині спини може зростати.

«Червоні прапорці» за специфічних станів: на що звертати увагу

Так звані «червоні прапорці» вказують на наявність серйозних причин хронічного болю в нижній частині спині, зокрема вік >50 років, лихоманка, нещодавня інфекція, значна травма, нічний біль, больові відчуття у стані спокою, прогресуюче порушення рухів і чутливості, раптова анестезія, слабкість у ногах, дизурія, нетримання калу, схуднення, рак та остеопороз в анамнезі або підозра на рак, імуносупресія, вживання глюкокортикоїдів (ГК), внутрішньовенне введення наркотичних препаратів тощо.

Американські клінічні рекомендації з діагностики та лікування болю в нижній частині спини (VA/DoD, 2022) пропонують спиратися на вищезазначені «червоні прапорці», зокрема, синдром кінського хвоста, або мієлопатію, інфекцію, переломи, онкологічну патологію тощо.

Зокрема, у разі пухлин слід звертати увагу на такі дані анамнезу, як діагностовані метастази в кістках, безпричинне схуднення. При цьому може турбувати нічний біль, больові відчуття у стані спокою та відсутність полегшення болю у спокої. Під час фізикального обстеження може виявлятися болючість хребців та обмеження їхньої рухливості.

Своєю чергою, «червоними прапорцями» за синдрому кінського хвоста є порушення функції тазових органів, прогресуючі порушення чутливості та рухові розлади.

У разі перелому слід бути уважними за наявності значної травми (відповідно віку) та за умов тривалого вживання пацієнтом ГК, а також у віці >70 років та за наявності остеопорозу. Під час фізикального обстеження може спостерігатися болючість хребців та обмеження рухливості.

Зрештою, «червоними прапорцями» за інфекційного процесу є сильний біль, оперативне втручання на хребті протягом попередніх 12 міс., а також імунодефіцитні стани та контакт із хворими на туберкульоз.

«Червоні прапорці» також вказують на потребу в проведенні аналізів та діагностичних процедур (магнітно-резонансної томографії, рентгенографії, загального аналізу крові) (Chou et al., 2007).

Диференційна діагностика неспецифічного хронічного болю у спині

Якщо розглядати неспецифічний біль у спині, що не пов'язаний зі специфічними станами і виникає найчастіше, то його можна охарактеризувати як проблеми, пов'язані з м'язами та сухожилками (м'язово-тонічний синдром), радикулопатією (наслідок дегенеративних змін хребців, протрузії диска тощо), грижею міжхребцевого диска, спондильозом (дегенеративний артрит, що вражає хребет), здавленням спинного мозку або кінського хвоста.

Хронічний біль у спині слід диференціювати з неспецифічним або ідіопатичним болем (70%), що пов'язаний із напруженням та розтягненням м'язів (зв'язок) попереку; механічним болем (27%), який може виникати внаслідок дегенеративного процесу в дисках та фасеткових суглобах, грижі диска, перелому на тлі остеопорозу, спинального стенозу, травматичного перелому, вроджених вад хребта і спондильозу; так званим болем-відлуння (2%), зумовленим аневризмою аорти, захворюваннями органів малого таза або шлунково-кишкового тракту (ШКТ), захворюваннями нирок; немеханічним болем (1%) внаслідок онкології, запалення та інфекції (Deyo et al., 2011).

Як зазначила Марина Анатоліївна, причиною дорспопатій є дегенеративні зміни у хребті – остеоартроз та остеоартрит. Крижово-клубові суглоби як дорсально, так і вентрально складаються з розгалуженої мережі зв'язок, а також із суглобової капсули всередині передньої, нижньої третини крижово-клубового з'єднання. Хоча біль у крижово-клубових суглобах найчастіше віддає у сідниці, понад дві третини людей мають поперековий біль; приблизно у 50% випадків він іррадіює у ногу, іноді – нижче коліна. Обидві зв'язки і волокниста капсула пронизані ноцицепторами та можуть бути джерелом болю. Внутрішньо-суглобова патологія нерідко виникає в осіб похилого віку, тоді як молоді люди частіше мають травматичну або позасуглобову причину болю (Knezevic et al., 2021).

Своєю чергою, фасеткові суглоби, які з'єднують сусідні хребці та завжди причетні до обмеження рухів хребта, також схильні до дегенеративних змін, найчастіше, внаслідок остеоартрозу.

Біль у спині, що простягається в ногу, зазвичай нижче коліна (радикулярний біль), може виникнути через механічне ураження нерва. При цьому відбувається стиснення корінця та хімічне подразнення запальними медіаторами, які виділяються з ушкоджених дисків. На відміну від болю внаслідок руйнування суглобів, м'язів і дисків, радикулярний біль, як правило, іррадіює у дерматом. Найбільш суттєвою причиною радикулярного болю є кила диска, хоча після 60 років основною причиною є стеноз хребта (зазвичай на рівні L4-L5). Спінальний стеноз може спричиняти хронічне механічне стиснення, що призводить до травматизації та ішемії аксонів або нервових корінців.

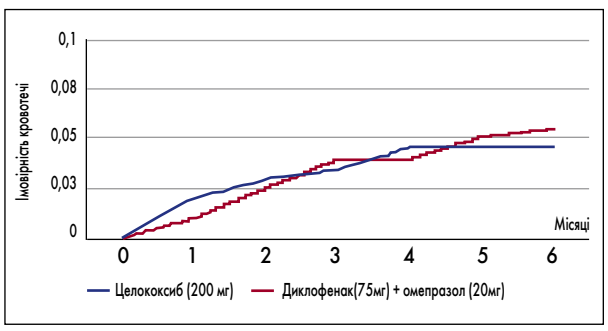


Рисунок. Імовірність повторних шлункових кровотеч у пацієнтів високого ризику на тлі застосування целекоксибу та комбінації диклофенаку з омепразолом
Адаптовано за Chan et al., 2007.

Пані Тріщинська зауважила, що ушкоджене пульпозне ядро та стеноз хребта – це радіологічні діагнози, отже, не всі пацієнти зі стенозом та грижами можуть мати біль.

Терапевтичні підходи до лікування болю у нижній частині спини: місце НПЗЗ

Щодо терапевтичних підходів до лікування болю у нижній частині спини, як відомо, різні фармакологічні засоби мають той чи інший ступінь доказовості.

Відповідно до Клінічних рекомендацій з діагностики та лікування болю в нижній частині спини (критичного огляду консенсусу та неузгодженості між трьома основними рекомендаціями – Великої Британії, Канади та США, зокрема, спільної клінічної практичної настанови Американського коледжу лікарів та Американського товариства болю), «золотим стандартом» лікування як гострого (<4 тиж.), так і субхронічного та хронічного (≥4 тиж.) болю у попереку є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (Connell et al., 2017).

Сьогодні існує широкий спектр НПЗЗ, які більш або менш селективно чинять вплив на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), ЦОГ-2 та, відповідно, спричинюють широкий спектр побічних реакцій із боку ШКТ (селективні інгібітори ЦОГ-1), нирок (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), серця та судин (інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2).

Отже, під час вибору НПЗЗ для конкретного пацієнта слід звертати увагу на чинники ризику, які можуть сприяти розвитку побічних ефектів. У практиці клініциста менеджмент запалення – це вміння керувати ризиками НПЗЗ, тобто тримати баланс, а саме: покращувати прогноз пацієнта, зменшувати виразність запальних процесів і больових відчуттів без виникнення побічних реакцій.

Чинниками, що підвищують ризик шлунково-кишкових ускладнень НПЗЗ-терапії, є вік >60 років, чоловіча стать, виразковий анамнез, куріння, вживання алкоголю, застосування ГК, антикоагулянтів та ацетилсаліцилової кислоти, а також одночасне приймання ≥2 НПЗЗ (McCarthy et al., 1998). Своєю чергою, найефективнішою стратегію профілактики ускладнень із боку ШКТ під час застосування НПЗЗ є комбінація з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Зокрема, якщо вибирати між селективним інгібітором ЦОГ целекоксибом та менш селективним диклофенаком, то «золотим стандартом» є диклофенак у комбінації з представником класу ІПП – омепрозолом.

Ефективність і безпека диклофенаку в сучасних лікарських формах

У дослідженні ефективності та безпеки целекоксибу порівняно з диклофенаком і омепразолом щодо зниження ризику повторної виразкової кровотечі в пацієнтів з артритом (n=287) продемонстровано, що серед пацієнтів із нещодавньою виразковою кровотечею лікування целекоксибом (200 мг двічі на добу) було так само ефективним, як і лікування диклофенаком (75 мг двічі на добу) та омепразолом (20 мг/добу) щодо запобігання повторним кровотечам (Chan et al., 2002). При цьому тривала (до 6 міс.) терапія диклофенаком (75 мг) і омепразолом (20 мг/добу) не збільшувала ризик повторних кровотеч у пацієнтів високого ризику порівняно із целекоксибом (200 мг) (рисунок).

Сьогодні на фармацевтичному ринку України препарат Диклоберл® (диклофенак 50 мг) представлений у вигляді таблеток, із багатошаровою кишковорозчинною оболонкою, а Диклоберл® Ретард (диклофенак 100 мг) – у вигляді желатинових капсул із гранулами з повільним вивільненням діючої речовини. Спеціальна форма вивільнення – Еудрагіт (торговельна марка сополімерів – похідних акрилової та метакрилової кислот), дає змогу забезпечити доставку активної речовини у будь-який відділ ШКТ та повільне вивільнення діючої речовини, подовжуючи в такий спосіб її терапевтичний ефект.

Крім того, ретардна форма препарату Диклоберл® уможливлює застосування препарату раз на добу для забезпечення протизапального та знеболювального ефекту.

Диклоберл® Ретард застосовують для полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня за різних станів, зокрема болю у нижній частині спини, а також патології суглобів, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, гострих нападів подагри, гострих м'язово–скелетних захворювань та інших патологічних станів, спричинених травмами (наприклад, переломами, розтягненнями, вивихами), ортопедичними, стоматологічними та іншими незначними оперативними втручаннями.

Ефективна концентрація діючої речовини в крові досягається через 5 год, а концентрація в плазмі крові підтримується протягом 24 год, забезпечуючи зручне застосування (раз на добу), що, своєю чергою, сприяє комплаєнсу та протокольному застосуванню препарату.

Підготувала ***Олександра Демецька***

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

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

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином[1]
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином[1]

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері. По 3, 6 або 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері. По 2 блістери у пачці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату.** Показання до застосування: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька чинників ризику, як-от наявність в анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба (більш детально – див. Інструкцію). **Протипоказання**: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії: введення нефракціонованого гепарину в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь (більш детально – див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** Препарат застосовують перорально. Еліквіс слід приймати, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі планового протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Для пацієнтів, що перенесли операцію із заміни кульшового суглоба, рекомендована тривалість лікування становить 32–38 днів, а для пацієнтів, що перенесли операцію із заміни колінного суглоба – 10–14 днів. Рекомендована доза препарату Еліквіс для профілактики інсульту та системної емболії в пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування гострого ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Рекомендована доза препарату Еліквіс для профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально – див. Інструкцію). **Побічні реакції:** Частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування апіксабану може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії (більш детально – див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі застосування інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають апіксабан, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю за станів, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. У разі виникнення тяжкої кровотечі застосування апіксабану слід припинити. Для пацієнтів із фібриляцією передсердь та станами, які потребують проведення моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії, до початку комбінування такої терапії з апіксабаном слід ретельно зважити потенційну користь та ризики. Безпеку та ефективність апіксабану не досліджували у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Тому застосування апіксабану не рекомендоване у цьому випадку. Пероральні антикоагулянти прямої дії, зокрема апіксабан, не рекомендовані пацієнтам із тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування апіксабаном слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур із помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс не чинить вплив або майже не впливає на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами. Апіксабан протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану в плазмі крові підвищена у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотеч. Клінічний досвід застосування апіксабану в пацієнтів із кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або у пацієнтів, які потребують діалізу, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування у цій категорії пацієнтів (більш детально – див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Апіксабан не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, як-от азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол, итраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально – див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та пов'язаний із тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. Апіксабан не чинить вплив безпосередньо на агрегацію тромбоцитів, але опосередковано пригнічує процес агрегації тромбоцитів, індукований тромбіном. Завдяки пригніченню фактора Ха апіксабан перешкоджає утворенню тромбіну та формуванню тромбу. Доклінічні дослідження апіксабану на тваринах підтвердили ефективність антитромботичної дії препарату для профілактики артеріального та венозного тромбозу при прийомі в дозах, які не порушували процесів гемостазу. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись із повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях із медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення МОЗ України** № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджене Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019. Зміни внесено згідно з Наказом МОЗ України №388 від 25.02.2023. **За додатковою інформацією звертайтеся до:** Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Ві." в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Еліквіс
апіксабан

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

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

Pfizer

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.

Особливості антикоагулянтної терапії в межах антитромботичної профілактики в різних категорій пацієнтів

За матеріалами XI Науково-практичної онлайн-конференції «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб», присвяченої 100-річчю з дня народження професора М.К. Фуркала (Інститут серця МОЗ України, Київ, онлайн, 16-17 березня 2023 року)

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є формами венозної тромбоемболії (ВТЕ), що асоційована зі значним рівнем захворюваності та смертності. ВТЕ вважають третьою за частотою причиною смерті пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Метою антикоагуляції, що являє собою основу терапії ВТЕ, є профілактика повторного тромбозу, емболізації та смерті, ризик яких є найбільшим протягом перших 3-6 міс. після встановлення діагнозу.

Методи діагностики і стратифікації ризику в пацієнтів із венозними тромбозами і тромбоемболією легеневої артерії

Доцентка кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, к.мед.н. Лілія Олександрівна Ткаченко.

ТЕЛА та ТГВ є патологічними станами, які пов'язані між собою як за патогенезом, так і за підходами до діагностування й лікування. Засадничими документами щодо діагностування та лікування гострої емболії легеневої артерії є рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019), розроблені у співпраці з Європейським респіраторним товариством (ERS) (Konstantinides et al., 2019).

Другим консенсусним документом для діагностування й лікування гострого ТГВ є оновлений документ, розроблений робочою групою ESC (2022) із захворювань аорти та периферичних судин та робочою групою ESC із легеневого кровообігу та функції правого шлуночка (Mazzolai et al., 2022), а також настанови ESC (2022) із кардіоонкології, розроблені у співпраці з Європейською гематологічною асоціацією (EHA), Європейським товариством терапевтичної радіології та онкології (ESTRO) та Міжнародним товариством кардіоонкології (IC-OS) (Lyon et al., 2022).

Нині відомі такі чинники розвитку ВТЕ:

- Генетичні (як-от спадковість, фактор V (Лейдена), протромбін G2021 OA, дефіцит протеїну C, дефіцит протеїну S, дефіцит антитромбіну).
- Набуті (наприклад, похилий вік, антифосфоліпідні антитіла, злоякісні пухлини, хронічні захворювання, ожиріння).
- Тимчасово набуті (вагітність, прийом оральних контрацептивів і гормональної терапії, госпіталізація, хірургічні втручання, травма, імобілізація) (Beckman et al., 2010).

Є кілька моделей визначення ризику ВТЕ для нехірургічних пацієнтів, госпіталізованих із приводу різних причин: PADUA Predictive Score, IMPROVE VTE Score, IMPROVEDD-VTE Score. Зокрема, шкала PADUA Predictive Score налічує дев'ять критеріїв (зменшення мобільності – 3 бали, тромбофілія – 3, травма чи операція протягом останнього місяця – 2, вік ≥70 років – 1, серцева чи респіраторна недостатність – 1, ішемічний інсульт чи гострий інфаркт міокарда – 1, ожиріння – 1, гормональна терапія – 1). Власне, 4 бали за шкалою PADUA Predictive Score (високий ризик) є підставою для призначення антикоагулянтної терапії як первинної профілактики ВТЕ (Gibson et al., 2017; Skoik et al., 2020).

Особливу категорію пацієнтів, які мають високий ризик тромбозів, становлять онкологічні хворі. Для них запропоновано специфічну шкалу Khorana, в основі якої лежить локалізація пухлини та її гістотип, а також гематологічні чинники ризику (Malder et al., 2019). За цією шкалою рівень тромбоцитів до виконання хіміотерапії (ХТ) ≥350x10^9/л, рівень гемоглобіну (до ХТ або використання еритропоетинів) <100 г/л, рівень лейкоцитів > 11x10^9/л, а також індекс маси тіла ≥35 кг/м^2 оцінюють в 1 бал. Про низький ризик свідчить оцінка 0 балів, проміжний – 1-2 бали, високий – ≥3 бали. Наприклад, осіб, які мають аденокарциному шлунка або підшлункової залози, вважають популяцією дуже високого ризику ВТЕ (2 бали), тоді як пацієнти зі злоякісними новоутвореннями легень, гінекологічними пухлинами, пухлинами сечового міхура, яєчок, а також із лімфомами належать до групи високого ризику (1 бал).

Лілія Олександрівна зосередила увагу на алгоритмі діагностики ВТЕ із застосуванням шкали Уеллса за підозри ТГВ або ТЕЛА та зауважила, що попри високу роль ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) у діагностуванні ТЕЛА, його значення не слід переоцінювати, оскільки «золотим стандартом» є методи, що дають змогу візуалізувати тромб – комп'ютерна томографія (КТ) та ангіографія легень.

Також доповідачка зауважила, що пацієнти з ТЕЛА низького ризику можуть лікуватися амбулаторно. Зокрема, ранню виписку та продовження лікування в домашніх умовах слід розглянути для окремих пацієнтів із ТЕЛА низького ризику, якщо може бути забезпечена належна амбулаторна допомога та антикоагулянтна терапія (АКТ) (*клас I, рівень A*) (Konstantinides et al., 2019).

Щодо тривалості лікування, то всім пацієнтам із ТЕЛА без онкологічного захворювання рекомендовано АКТ протягом ≥3 міс. (*клас I, рівень A*).

За відсутності онкологічного захворювання продовження терапії понад 3 міс. (невизначено довго) слід розглянути пацієнтам із першим епізодом ТЕЛА, якщо не виявлено чинник ризику (*клас IIa, рівень A*), та із першим епізодом ТЕЛА, який пов'язаний із постійним (персистуючим) чинником ризику (крім антифосфоліпідного синдрому) (*клас IIa, рівень C*).

Також продовження терапії (невизначено довго) слід розглянути в пацієнтів із першим епізодом ТЕЛА, пов'язаним зі зворотним (транзиторним) чинником невисокого ризику (*клас IIa, рівень C*).

У рекомендаціях ESC щодо профілактики ВТЕ під час хіміотерапії наголошується на розширеній профілактиці низькомолекулярним гепарином (НМГ) упродовж 4 тиж. у пацієнтів із пухлинами після відкритих чи лапароскопічних операцій (абдомінальних і малого таза) (*клас I, рівень B*), своєю чергою, первинна профілактика НМГ показана госпіталізованим пацієнтам із пухлиною або в разі тривалого малорухливого режиму без протипоказань (*клас I, рівень B*).

В амбулаторних пацієнтів із пухлиною і високим ризиком тромбозу, які отримують системну терапію, слід розглянути призначення первинної тромбопрофілактики за допомогою прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) (апіксабан або ривароксабан) або НМГ за відсутності протипоказань (*клас IIb, рівень B*).

Крім того, рекомендовано обговорити з пацієнтом переваги й недоліки первинної профілактики ВТЕ за допомогою антикоагулянтної терапії перед її початком (*клас I, рівень C*) (ESC, 2022).

У пацієнтів із ТГВ / ТЕЛА також потрібно брати до уваги ризик розвитку кровотеч, тобто необхідні ефективні види терапії з покращеним профілем щодо кровотеч (для цього пропонується шкала IMPROVED-BLEED).

За результатами дослідження AMPLIFY, препарат Еліквіс (апіксабан) продемонстрував як порівнянну ефективність, так і перевагу щодо значущих кровотеч проти еноксапарину / варфарину в лікуванні ТГВ і ТЕЛА (Agnelli et al., 2013). Якщо йдеться про тривале застосування, то в дослідженні AMPLIFY-EXT Еліквіс мав порівнянні з плацебо показники розвитку значущої кровотечі (0,2%, n=840 і 0,5%, n=826 відповідно) за профілактики рецидиву ТГВ / ТЕЛА (Agnelli et al., 2013).

Для Еліквіс характерна низька ниркова екскреція (27%), тож препарат не потребує зниження дози в пацієнтів із ТГВ / ТЕЛА і легким або тяжким ступенем ниркової недостатності. Зокрема, у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) Еліквіс слід застосовувати з обережністю.

Підсумовуючи, доповідачка зробила такі висновки:

1. Для діагностики ВТЕ слід застосовувати інструментальні методи, що дають змогу візуалізувати тромби в легеневих артеріях, а також визначати порушення гемодинаміки.
2. Сукупність отриманих даних дає змогу прогнозувати перебіг хвороби і призначити відповідну терапію.
3. АКТ є основою патогенетичної терапії у пацієнтів із ВТЕ та ТЕЛА, при цьому препаратами вибору є ПОАК.
4. Пероральне застосування апіксабану є належною альтернативою НМГ, із хорошою переносимістю, для лікування пацієнтів із ВТЕ, зокрема онкологічних хворих (зі злоякісними пухлинами шлунково-кишкового тракту).

Ведення хворих із тромбоемболією легеневої артерії: акцент на антикоагулянтну терапію

Старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр імені академіка М.Д. Стражеска», д.мед.н. Ярослав Михайлович Лутай.

Як зазначив доповідач, венозний тромбоз будь-якої локалізації може ускладнитися розвитком ТЕЛА. Найбільшу загрозу становить басейн нижньої порожнистої вени, із яким пов'язано близько 90% всіх ТЕЛА. Частою причиною ТЕЛА (70% випадків) є гострий тромбоз глибоких вен (ТГВ) ілеофеморального сегменту та проксимальних відділів вен нижніх кінцівок (підколінно-стегновий сегмент). Вважається, що ТЕЛА розвивається у 25-35% хворих із ТГВ. (Murin et al., 2002; Stein et al., 2010). є повідомлення про випадки ТЕЛА з басейну верхньої порожнистої вени (5-10%), рідше причиною / джерелом ТЕЛА є тромби в правих камерах серця. Тому ТГВ і ТЕЛА сьогодні розглядають як єдиний клінічний синдром, який отримав назву венозні тромбоемболії (ВТЕ).

Більшість летальних випадків при ТЕЛА зумовлені помилками в діагностуванні, а не вибором лікування, тому що ТЕЛА не має специфічної клінічної картини. Щодо змін на електрокардіограмі (ЕКГ), то вони також не є специфічними, але виявляються у 75-80% пацієнтів. «Класичними» ЕКГ ознаками є так званий синдром МакГіна–Вайта (S1Q3T3) та блокада правої ніжки пучка Гіса. Іноді виявляють елевацію сегмента ST у відведеннях III, aVF, V1-V3, але найчастіше реєструють тахікардію та негативні зубці T у відведеннях III, aVF, V1-V3.

Основний метод верифікації ТЕЛА – мультиспіральна комп'ютерна томографія (мсКТ) із контрастуванням легеневої артерії. За низької ймовірності захворювання починати діагностику слід із визначення рівня Д-димеру та проводити мсКТ тільки у разі підвищення останнього. Також застосовують компресійне ультразвукове дослідження (УЗД) судин нижніх кінцівок (діагностика ТГВ, як причини ТЕЛА) та ЕхоКГ (діагностика гострої дисфункції ПШ та диференційна діагностика) (Konstantinidis et al., 2019).

Ярослав Михайлович розглянув стратифікацію ризику, яка лежить в основі сучасної класифікації ТЕЛА. Так, пацієнти з порушеннями центральної гемодинаміки належать до категорії високого ризику (летальність понад 25%). Ознаками гемодинамічної нестабільності є зупинка кровообігу, обструктивний шок (систолічний артеріальний тиск (САТ) <90 мм рт. ст. або потреба у вазопресорах для підтримання САТ ≥90 мм рт. ст. за наявності ознак гіпоперфузії органів за умов адекватного об'єму циркулюючої крові) або стійка гіпотензія (САТ <90 мм рт. ст. або зниження САТ на ≥40 мм рт. ст. тривалістю ≥15 хв, що не спричинене розвитком аритмії, гіповолемією або сепсисом). Пацієнтів зі збереженою гемодинамікою (відсутність шоку та САТ >90 мм рт. ст.) поділяють на тих, що мають низький (летальність 1-2%) або проміжний (летальність 3-8%) ризик. ТЕЛА низького ризику діагностують, якщо за клінічними характеристиками пацієнти підпадають

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

до першого або другого класів за шкалою PESI (або 0 балів за спрощеною PESI) та не мають дисфункції ПШ. Зокрема, пацієнти проміжного ризику мають стабільну гемодинаміку та оцінку за sPESI ≥1 або PESI >II класу. Якщо додатково у них виявляють дисфункцію ПШ і підвищений рівень тропоніну, їх відносять до категорії проміжного-високого ризику, в іншому випадку – до проміжного-низького ризику (Konstantinides et al., 2019).

Проведення ургентної тромболітичної терапії на сучасному етапі рекомендовано лише пацієнтам із порушеннями центральної гемодинаміки – група високого ризику, які становлять 5-10% загальної кількості хворих із ТЕЛА (*клас I, рівень B*). Як альтернативу тромболітичній терапії у деяких із цих пацієнтів можуть бути розглянуті хірургічна емболектомія або перкутанне коронарне втручання (*клас IIa, рівень C*). Рутинну системну тромболітичну терапії у пацієнтів із ТЕЛА проміжного або низького ризику не рекомендовано (*клас III, рівень B*) (Konstantinides et al., 2019). Доповідач представив результати рандомізованого подвійного сліпого дослідження PEITHO, у якому порівнювали застосування тенектеплази проти плацебо на тлі парентеральної антикоагулянтної терапії в пацієнтів із ТЕЛА проміжного-високого ризику (дисфункція ПШ і позитивний тест на серцевий тропонін). Первинною точкою дослідження був розвиток смерті або гемодинамічного колапсу впродовж перших 7 днів після рандомізації. Дослідники дійшли висновку, що у цій категорії хворих фібринолітична терапія не мала впливу на розвиток смерті, але запобігала гемодинамічній декомпенсації, тобто розвитку повторних епізодів емболізації. Максимальні переваги фібринолітичної терапії спостерігали у пацієнтів із наявністю хоча б одного додаткового чинника: серцева недостатність в анамнезі, САТ <110 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) >20 за хвилину (або spO2 <90%) або виявлення тромбу в правих камерах серця (Barrios et al., 2017; Barco et al., 2018). Втім, позитивний ефект фібринолізу нівелювався збільшенням ризику великих кровотеч, зокрема інтракраніальних геморагій (Meyer et al., 2014). Ба більше, не підтверджено перевагу фібринолітичної терапії щодо попередження розвитку посттромбоемболічної легеневої гіпертензії та покращення функціонального стану пацієнтів протягом тривалого спостереження. Тому на сучасному етапі фібринолітичну терапію не призначають рутинно навіть пацієнтам проміжного-високого ризику та рекомендована тільки в разі прогресування порушень гемодинаміки на тлі антикоагулянтної терапії.

Основою лікування венозних тромбоемболій (і ТЕЛА зокрема) є антикоагулянтна терапія (АКТ). Вона має починатися якомога раніше, ще на етапі діагностики (за підозри на ТЕЛА) і тривати щонайменше 3 місяці. Препаратами вибору на початковому етапі для більшості хворих є низькомолекулярні гепарини (НМГ), які призначають протягом 5-7 діб. У деяких хворих низького та проміжного-низького ризиків терапію можна розпочати з призначення лікувальних доз прямих оральних антикоагулянтів (апіксабан 10 мг двічі на добу впродовж 7 днів або ривароксабан 15 мг двічі на добу протягом 21 дня). Після такого лікувального етапу пацієнтів переводять на приймання підтримувальних доз пероральних антикоагулянтів для попередження повторних епізодів ВТЕ. Препаратами вибору на цьому етапі є прямі оральні антикоагулянти (апіксабан, рівароксабан, дабігатран, едоксабан) (*клас I, рівень A*). У разі застосування АВК рекомендовано паралельну АКТ за допомогою парентеральних препаратів до досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) 2,0-3,0 (*клас I, рівень A*) (Konstantinides et al., 2019).

Попри те, що варфарин ефективний для профілактики рецидивної ВТЕ, побоювання щодо кровотечі в поєднанні з незручністю лабораторного моніторингу й коригування дози ускладнюють тривале лікування. Натомість апіксабан, пероральний інгібітор фактора Ха, який призначають за простою схемою фіксованої дози, може бути варіантом розширеного лікування ВТЕ. У дослідженні AMPLIFY апіксабан продемонстрував порівнянну ефективність з еноксапарином / варфарином щодо попередження повторних ВТЕ, із достовірним зниженням ризику великих кровотеч на 69% (Agnelli et al., 2013, 2014).

Пацієнтам, причиною первинної ТЕЛА у яких був великий тимчасовий або оборотний фактор (оперативне втручання із загальною анестезією >30 хв, ліжковий режим у лікарні тривалістю ≥3 днів або травма з переломами), АКТ може бути відмінено після обов'язкових 3 міс. лікування (Konstantinides et al., 2019). Усі інші категорії хворих (приблизно 50%) потребують призначення АКТ невизначено довго з періодичним (раз на 3-4 місяці або за зміни клінічного стану) переоцінюванням тромботичних і геморагічних ризиків та вирішенням питання щодо доцільності такої терапії. Частина хворих (повторні ВТЕ без дії великого тимчасового чинника ризику, наявність спадкових тромбофілій тощо) потребують тривалого (майже пожиттєвого) призначення АКТ. У таких пацієнтів на перший план виходить питання щодо безпечності терапії та зменшення ризику кровотеч. Зокрема, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні AMPLIFY-EXT (n=2482) порівнювали дві дози апіксабану (2,5 і 5 мг двічі на добу) з плацебо в пацієнтів із ВТЕ, які пройшли 6-12-місячну АКТ та мали клінічну рівновагу щодо продовження або припинення цього лікування. Досліджувані препарати застосовували впродовж 12 міс. Частота великих кровотеч становила 0,5% у групі плацебо, 0,2% – у групі апіксабану (2,5 мг) і 0,1% – у групі апіксабану (5 мг). Частота клінічно значущих невеликих кровотеч становила 2,3% у групі застосування плацебо, 3,0% – у групі апіксабану (2,5 мг) і 4,2% – у групі апіксабану (5 мг). Імовірність смерті від будь-якої причини становила 1,7% у групі плацебо порівняно з 0,8% у групі апіксабану (2,5 мг) і 0,5% у групі апіксабану (5 мг). Застосування апіксабану (Еліквіс) було ефективним у всіх підгрупах пацієнтів: різного віку (зокрема, у підгрупі ≥75 років), із тим або іншим ступенем ниркової недостатності, у жінок і чоловіків із різними індексними подіями (ТЕЛА з ТГВ або без нього, або тільки ТГВ), із різною тяжкістю ТЕЛА, локалізацією ТГВ, масою тіла та активним раком. В обох дозах лікування апіксабаном асоціювалося зі значним зниженням частоти рецидиву ВТЕ: 1,7% для апіксабану (як 2,5 мг, так і 5 мг) проти 8,8% для плацебо (p<0,001). Отже, після 6 міс. АКТ для продовження вторинної профілактики ВТЕ можна застосовувати знижену доза апіксабану (2,5 мг двічі на добу).

Як зауважив Ярослав Михайлович, пацієнти з раком мають у 4-7 разів вищий ризик ВТЕ, яка разом із тромботичними ускладненнями є другою за частотою причиною смерті онкологічних хворих. Рак-асоційований (РАТ) тромбоз найчастіше виникає протягом перших 36 міс. після діагностування раку, але може виникнути будь-коли, при цьому ХТ може збільшити ризик ВТЕ у 26 разів (Connolly et al., 2013).

Упродовж тривалого часу НМГ використовували для лікування та вторинної профілактики РАТ, але у сучасних рекомендаціях пріоритети терапії зсуваються в бік використання ПОАК (Lyman et al., 2021). Причиною є закінчення низки багатоцентрових досліджень, які довели ефективність і безпечність такого підходу в цієї категорії хворих. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні CARAVAGGIO у пацієнтів із РАТ порівнювали ефективність і безпечність апіксабану (10мг двічі на добу протягом 7 днів, потім 5 мг двічі на добу) проти далтепарину (200 МО/кг раз на добу 1 місяць, потім 150 МО/кг раз на добу). Рецидиви ВТЕ протягом 6 міс. спостереження (первинна кінцева точка) спостерігали у 5,6% із групи апіксабану та 7,9% пацієнтів із групи далтепарину (ВР 0,63; 95% ДІ 0,37-1,07), при цьому великі кровотечі виникали у 3,8% із групи апіксабану та 4,0% пацієнтів із групи далтепарину (ВР 0,82; 95% ДІ 0,40-1,69). Отже, пероральне приймання апіксабану не поступалося підшкірному застосуванню далтепарину в лікуванні РАТ без підвищення ризику великої кровотечі (Agnelli et al., 2020).

Шкали ризику та антитромботична терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор Олег Йосипович Жарінов.

Висока смертність і захворюваність, пов'язані з фібриляцією передсердь (ФП), становлять значний тягар для пацієнтів і системи охорони здоров'я. Хоча лікування ФП раніше зосереджувалося на зменшенні рецидивів, згодом ситуація змінилася на користь контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС).

Останнім часом більшу увагу приділяють зменшенню несприятливих серцево-судинних подій завдяки контролю серцевого ритму, а саме використання безпечних та ефективних методів терапії (антиаритмічних препаратів і/або абляції ФП). Власне, отримані докази підтверджують важливість саме раннього контролю серцевого ритму в пацієнтів із ФП, яка не стала довгостроковою, але сучасна клінічна практика та рекомендації ще не повністю відображають такі зміни.

Як відомо, ранній контроль ритму може ефективно зменшити необоротне ремоделювання передсердь і запобігти смертельним випадкам, пов'язаним із ФП, серцевій недостатності та інсультам у пацієнтів із високим ризиком. Контроль ритму допомагає зупинити прогресування та врятувати пацієнтів від років симптоматичної ФП, отже, його слід пропонувати ширше (Camm et al., 2022).

Під час своєї доповіді Олег Жарінов акцентував увагу на важливості антитромботичної профілактики та антикоагуляції у пацієнтів із ФП. До того як буде розглянуто алгоритми контролю ритму та ЧСС, потрібно прийняти рішення про відповідну антикоагуляцію за будь-якої форми ФП. Нині для оцінювання потреби в АКТ використовують шкалу CHA2DS2-VASc. За останніми рекомендаціями ESC (2020), слід розглянути призначення ПОАК усім пацієнтам з оцінкою за CHA2DS2-VASc ≥1 у чоловіків та ≥2 у жінок (*клас IIa*).

При цьому слід звернути увагу на чинники ризику кровотеч, які можна модифікувати, та розрахувати ризик кровотеч за шкалою HAS-BLED. Зокрема, у пацієнтів із HAS-BLED ≥3 слід скоригувати чинники ризику кровотеч, які можна модифікувати, та запланувати регулярне динамічне спостереження. Високий ризик кровотеч не має бути підставою для непризначення АКТ. У разі кількості балів CHA2DS2-VASc ≥2 у чоловіків і ≥3 у жінок ПОАК рекомендовано як антитромботичні засоби першої лінії (*клас I*) (ESC, 2020).

Доповідач зауважив, що за CHA2DS2-VASc=1 не всі чинники цієї шкали мають однакову вагу, що обов'язково потрібно брати до уваги під час прийняття клінічних рішень (Chao et al., 2015).

На думку європейських експертів, найвагомішими показниками є вік >65 років і наявність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Також саме ФП (а не трепотіння передсердь [ТП]) є переконливим чинником для призначення антикоагулянтів у пацієнтів з 1 балом за шкалою CHA2DS2-VASc. Зокрема, АКТ показана у разі ТП із супутньою ФП (*клас I, рівень B*). У пацієнтів із ТП без ФП слід розглядати потребу в АКТ, але поріг для її початку не визначений (*клас IIa, рівень C*) (ESC SVT, 2019).

Також АКТ рекомендована пацієнтам, які мають 0 балів за шкалою CHA2DS2-VASc, якщо наявна персистентна ФП, планується кардіоверсія, катетерна абляція.

Згідно з даними ретроспективного дослідження за участю 16 274 пацієнтів Данії, виписаних із лікарні після першої кардіоверсії постійним струмом з приводу ФП, електроімпульсна терапія без антикоагуляції асоціювалася з високим ризиком тромбоемболії у ранньому періоді після кардіоверсії (Hansen et al., 2015).

Також розглянуто результати дослідження EMANATE, у якому порівнювали апіксабан із гепарином / АВК у пацієнтів із ФП, яким заплановано кардіоверсію (Ezekowitz et al., 2018). Було рандомізовано 1500 пацієнтів. Доза апіксабану становила 5 мг двічі на добу та зменшена до 2,5 мг двічі на добу в тих, хто мав дві з таких ознак: вік ≥80 років, вага ≤60 кг або рівень креатиніну сироватки ≥133 мкмоль/л. Для прискорення кардіоверсії, на розсуд дослідника, дозволено візуалізацію і/або навантажувальну дозу 10 мг (зі зниженням до 5 мг). Кінцевими точками ефективності були інсульт, системна емболія і смерть. Сильна кровотеча та клінічно значуща невелика кровотеча – кінцеві точки безпеки. Як зазначають дослідники, частота інсультів, системних емболій, смертельних випадків і кровотеч була низькою як у групі апіксабану, так і в групі пацієнтів, які отримували лікування гепарином / АВК. Зокрема, у групі застосування апіксабану не зафіксовано жодного випадку інсульту.

У проспективному відкритому сліпому багатоцентровому дослідженні порівнювали безперервне застосування апіксабану (5 мг двічі на добу) з АВК (МНВ 2-3) у пацієнтів із ризиком інсульту, які проходять абляцію ФП (Kirchhof et al., 2018).

Підтверджено, що безперервне застосування апіксабану є безпечним та ефективним у пацієнтів, яким виконується абляція ФП, щодо кровотечі, інсульту та когнітивних функцій. У пацієнтів із ФП, для яких терапія АВК була неприйнятною, апіксабан знижував ризик інсульту або системної емболії без істотного підвищення ризику великої кровотечі або внутрішньочерепного крововиливу (Connolli et al., 2011).

Загалом шкала оцінювання ризику кровотеч HAS-BLED має значення щодо динаміки – для контролю модифікації чинників ризику кровотеч; під час вибору антиагрегантної терапії в разі поєднання з антикоагулянтами (наприклад, ФП+стент) та визначенні її тривалості; в окремих випадках – для визначення дозування антикоагулянтів, а також за наявності сумнівів щодо антикоагулянтної терапії у пацієнтів з 1 балом за шкалою CHA2DS2-VASc. Але в жодному разі цю шкалу не використовують під час визначення показань для призначення ПОАК.

Підсумовуючи, Олег Йосипович зауважив, що застосування апіксабану має чільне місце в пацієнтів старших вікових груп з коморбідними захворюваннями через надзвичайно переконливу доказову базу. Як відомо, ризик кровотеч у цій популяції асоціюється з високим ризиком тромботичних ускладнень. За даними великих рандомізованих клінічних досліджень та у клінічній практиці, лікування апіксабаном не збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»
PP-ELI-UKR-0245

Порівняння ефективності антиагрегантних стратегій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця протягом 12 місяців лікування та після нього

Серцево-судинні захворювання, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), залишаються провідною причиною смерті у світі. З огляду на провідну роль атеротромбозу в патогенезі ІХС, важливу роль як у лікуванні, так і в профілактиці різних її форм відіграє антиагрегантна терапія (АГТ). Пропонуємо до вашої уваги огляд публікації E.P. Navarese et al. «Within and beyond 12-month efficacy and safety of antithrombotic strategies in patients with established coronary artery disease: two companion network meta-analyses of the 2022 joint clinical consensus statement of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), and European Association of Preventive Cardiology (EAPC)» видання Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother (2023 Apr 10; 9 (3): 271-290). Автори ставили за мету на основі даних двох мережевих метааналізів оцінити ефективність доступних методів антиагрегантної терапії, застосовуваних протягом або через 12 місяців після коронарної реваскуляризації та/або гострого коронарного синдрому.

Відомо, що АГТ є наріжним каменем вторинної й третинної профілактики в пацієнтів з ІХС (Valgimigli, 2018; Neumann, 2019). Загальноприйняті рекомендації щодо пероральної АГТ у ранньому (протягом 1-го року) і пізньому (після 1-го року) періоді після серцево-судинної (СС) події вирізняються (Valgimigli, 2018; Neumann, 2019; Collet, 2021).

Ця відмінність переважно пов'язана з підвищеним ризиком повторних ішемічних подій у ранньому періоді, що спонукає до посилення АГТ протягом цього часу (Costa et al., 2015).

Довготривала монотерапія аспірином є найчастіше використовуваною схемою лікування в такій клінічній ситуації. У поточних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) щодо лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) у пацієнтів без стійкого підйому сегмента ST зазначається, що підвищення інтенсивності лікування завдяки додаванню антиагрегантного препарату, як-от інгібітора P2Y12 або ривароксабану, може бути розглянуте замість монотерапії аспірином протягом періоду часу до 12-36 місяців (залежно від того, помірний чи високий ризик ішемії) за умови, що ризик кровотечі не є високим (Collet et al., 2021). Через брак прямих порівняльних досліджень стратегій АГТ подальших вказівок щодо вибору стратегії для окремих пацієнтів не надається.

Щоб отримати дані щодо стратегій АГТ для вторинної або третинної профілактики в пацієнтів із підтвердженою ІХС упродовж 12 міс. лікування та після нього і надати інформацію для спільного консенсусного документа від Європейської асоціації черезшкірних серцево-судинних втручань (EAPCI), Європейської асоціації гострих серцево-судинних захворювань (ACVC) і Європейської асоціації превентивної кардіології (EAPC), E.P. Navarese et al. (2023) провели два окремі мережеі метааналізи з використанням даних із провідних наукових ресурсів. Аналіз охоплював дані понад 12 тис. статей у кожній із часових груп із загальною кількістю >300 тис. пацієнтів.

Смертність від усіх причин і СС-подій

Як було зазначено, смертність від усіх причин протягом 12 міс. лікування була нижчою за монотерапії тикагрелором у дозі 90 мг, подвійної терапії аспірином і тикагрелором у дозі 90 мг, а також у разі застосування комбінації ривароксабану, аспірину і клопідогрелю.

Використання тикагрелору в дозі 90 мг і потрійної терапії ривароксабан / аспірин / клопідогрель визнане як дві найкращі стратегії для зниження смертності від СС-подій і від усіх причин. Після 12 міс. лікування серед зазначених стратегій не виявлено жодної, яка мала б суттєвий вплив на рівень смертності.

Інфаркт міокарда (ІМ)

Кілька комбінованих стратегій, що передбачали застосування антиагрегантів та антикоагулянтів, сприяли значному зниженню ризику ІМ упродовж 12 міс. лікування. Серед них поєднання аспірину і прасугрелю, порівняно з тикагрелором у дозі 90 мг, застосування комбінації ривароксабан / аспірин / клопідогрель, подвійної терапії аспірин / тикагрелор 90 мг або аспірин / клопідогрель визнані найефективнішими. Наступною за ефективністю визнано монотерапію тикагрелором у дозі 90 мг.

Через 12 місяців терапії всі досліджувані стратегії сприяли значному зниженню частоти ІМ порівняно з плацебо, за винятком застосування антагоніста вітаміну К (АВК) та монотерапії ривароксабаном у дозі 5 мг. Ефекти лікування відрізнялися залежно від варіантів терапії та були найвищими за подвійної терапії аспірином із клопідогрелем та монотерапії тикагрелором, і найнижчим за монотерапії аспірином.

Під час порівняння різних стратегій лікування з монотерапією аспірином значне зниження ризику ІМ встановлено за комбінації аспірину з клопідогрелем та монотерапії інгібітором рецепторів P2Y12, яке було більш виразним у разі застосування тикагрелору проти клопідогрелю. Жодних істотних відмінностей щодо зменшення ризику ІМ при застосуванні інших схем лікування не спостерігали. Монотерапія тикагрелором у дозі 90 мг мала найвищий рейтинг щодо запобігання ІМ, наступними за ефективністю визначено комбінації аспірин / клопідогрель та аспірин / тикагрелор.

Інсульт

Не виявлено жодної схеми АГТ, яка б знижувала ризик інсульту порівняно з монотерапією аспірином або подвійною терапією аспірином і клопідогрелем протягом 12 міс. лікування.

Зокрема, після 12 міс. подвійної терапії аспірином і тикагрелором у дозі 60 мг, комбінації аспірин і антагоніст вітаміну К або аспірин і ривароксабан у дозі 2,5 мг, монотерапія інгібітором рецепторів P2Y12 чи антагоністом вітаміну К доведено знижує ризик інсульту. Ефекти відрізнялися залежно від варіантів лікування та були найвищими за монотерапії АВК або в разі застосування комбінації аспірину з ривароксабаном у дозі 2,5 мг. Найнижчий результат виявлено за монотерапії аспірином.

Під час порівняння з монотерапією аспірином найнижчий ризик інсульту спостерігали за монотерапії АВК та в разі застосування комбінацій аспірин / ривароксабан 2,5 мг або аспірин / АВК. Саме подвійна терапія аспірином і ривароксабаном у дозі 2,5 мг була визнана найефективнішим варіантом лікування, одразу за яким іде монотерапія АВК.

Кінцеві точки кровотечі

Автор дослідження встановили, що ризик кровотечі прогресивно зростає від однокомпонентної і подвійної до потрійної АГТ.

Упродовж 12 міс. лікування ризик кровотечі був більш ніж утричі вищий за потрійної терапії апіксабан / аспірин / клопідогрель або ривароксабан / аспірин / клопідогрель порівняно з монотерапією аспірином та більш ніж удвічі вищий у разі застосування комбінації ривароксабану з тикагрелором або клопідогрелем. Приблизно вдвічі вищий ризик кровотечі при застосуванні комбінацій аспірину з прасугрелем, тикагрелолом або АВК порівняно з монотерапією аспірином, а щодо монотерапії клопідогрелем або тикагрелолом та комбінації аспірин / клопідогрель, то результати були аналогічні.

Монотерапія клопідогрелем або аспірином та 6-місячне застосування комбінації аспірин / клопідогрель були пов'язані зі значним зменшенням серйозних кровотеч порівняно з 12-місячною терапією комбінацією аспірин / клопідогрель. Поєднання апіксабану / аспірину / клопідогрелю, ривароксабану / аспірину / клопідогрелю, аспірину / прасугрелю або аспірину / тикагрелору протягом 12 місяців призвели до значного підвищення ризику великої кровотечі.

Після 12 міс. монотерапія аспірином або інгібіторами рецепторів P2Y12, клопідогрелем чи тикагрелором були єдиними варіантами лікування, які супроводжувалися статистично значущим підвищенням ризику кровотечі порівняно з плацебо. Ризик кровотечі був найвищим у разі застосування АВК.

Порівняно з монотерапією аспірином ризики сильної кровотечі були вищими за всіх варіантів лікування, проте не відрізнялись у разі монотерапії плацебо або інгібітором рецепторів P2Y12 (чисельно нижчий за монотерапії клопідогрелем і вищий при застосуванні тикагрелору).

Як зазначають автори дослідження, ймовірно, це перше порівняння всіх доступних варіантів лікування для вторинної й третинної профілактики в пацієнтів з ІХС, у якому особливу увагу приділяли ефектам лікування протягом 12 міс. лікування і після нього. На відміну від попередніх робіт, клінічне дослідження E.P. Navarese et al. із двома чіткими часовими межами (тобто впродовж / після 12 міс.) унікальне ще й тим, що у ньому не лише розглядали тривалість, а й оцінювали всі доступні варіанти лікування.

Сучасна практика АГТ переходить від виключно профілактики ішемії до оцінювання чистої клінічної користі, зокрема ризику кровотечі, що безпосередньо пов'язане зі збільшенням рівня смертності (Valgimigli et al., 2017). Тобто рівень смертності є найбільш надійним показником у визначенні балансу між перевагами й ризиками під час розгляду методів АГТ.

Монотерапія тикагрелором у дозі 90 мг або комбінація ривароксабану, аспірину і клопідогрелю були визнані найкращими стратегіями зниження рівня смертності, однак відмічено значний ризик кровотечі у разі застосування потрійної терапії ривароксабаном / аспірином / клопідогрелем, що пояснює, чому цю стратегію рідко застосовують на практиці. Результати метааналізу свідчать про те, що монотерапія тикагрелором у дозі 90 мг покращує показники смертності від будь-яких причин без збільшення ризику кровотечі порівняно з аспірином і клопідогрелем. Поєднання тикагрелору в дозі 90 мг з аспірином не поліпшує захист від смертельних або нелетальних ішемічних подій, як зазначалося в попередніх метааналізах, і супроводжувалося більшим ризиком кровотечі порівняно з монотерапією тикагрелором у дозі 90 мг (Valgimigli, 2021).

Монотерапія клопідогрелем є привабливою терапевтичною стратегією, особливо у пацієнтів із високим ризиком кровотечі, тоді як аспірин і прасугрель можуть бути обрані пацієнтам, у яких ризик кровотечі низький і переважає ризик ІМ.

Пацієнти з ІХС протягом тривалого часу залишаються в групі ризику повторних СС і цереброваскулярних подій, що спонукало схвалити термін «хронічний коронарний синдром» на противагу «стабільній ІХС», щоб акцентувати на динамічному характері захворювання та постійному ризику повторних подій (Knuuti et al., 2020). Тоді як аспірин сприймається як стандартний антиагрегантний засіб для довгострокового лікування, результати метааналізу E.P. Navarese et al. підтверджують думку про те, що ця стратегія забезпечує найнижчий захист від ІМ та інсульту порівняно з альтернативними методами лікування (Gargiulo, 2016; Capodanno, 2018). Проте слід зауважити, що ризик кровотечі за альтернативних стратегій лікування також, як правило, вищий, ніж у разі монотерапії аспірином. Застосування монотерапії аспірином як рутинної процедури після 12-місячної АГТ у пацієнтів з ІХС не є виправданим з огляду на ризик СС-подій та цереброваскулярної ішемії, а також ризик кровотечі.

Висновки

Отже, результати проведеного дослідження підтверджують попередні дані щодо всіх перевірених альтернативних антиагрегантних стратегій, за винятком монотерапії інгібітором рецепторів P2Y12. На вибір конкретного типу інгібітора рецепторів P2Y12 для монотерапії, на думку авторів дослідження, матиме вплив саме індивідуальний профіль ризику кровотечі та необхідність захисту від повторного ІМ (тобто наявність у пацієнта в анамнезі ІМ).

Підготувала ***Ольга Загора***

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Особливості антикоагулянтної терапії в межах антитромботичної профілактики в різних категорій пацієнтів 5

Порівняння ефективності антиагрегантних стратегій у пацієнтів з ішемічною хворобою серця протягом 12 місяців лікування та після нього 7

Аналіз підходів до лікування антикоагулянтами у пацієнтів із фібриляцією передсердь в умовах реальної клінічної практики 10

Лікування дисліпідемій і зниження ризику серцево-судинних захворювань: роль розувастатину 18

Сартани в лікуванні артеріальної гіпертензії: переваги застосування та ефективні комбінації 22

Амбулаторне моніторування артеріального тиску
О.Й. Жарінов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць 28

РЕВМАТОЛОГІЯ

Фебуксостат у лікуванні пацієнтів із гіперурикемією та серцево-судинною патологією 14

Застосування вакцин проти COVID-19 і можливі побічні ефекти з боку імунної системи: новий виклик для ревматологів 15

Фармакотерапія первинного остеопорозу або низької кісткової маси для запобігання переломам у дорослих 23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Диференційна діагностика болю в нижній частині спини 3

Вплив стресу на артеріальну гіпертензію як на основний чинник ризику смертності за гіпертонічної хвороби 13

Коензим Q10 і калій – важливі компоненти для підтримки здоров'я серця й судин 20

Еволюція доказових підходів до ведення пацієнтів із подагрою: що важливо знати 27

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»

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**

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

Газета віддрукована в ТОВ «ЛАВІС ЦЕНТР», 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, будинок 11

Підписано до друку: травень 2023 р.
Замовлення № 1800523. Наклад **12 750** прим.

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*

ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу: **ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**
Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: _____ *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – **37639**)	..... місяців (2023 р.)	

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

Касир

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу: **ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»**
Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005
Платник: _____ *П.І.Б.*
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – **37639**)	..... місяців (2023 р.)	

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

Касир

Аналіз підходів до лікування антикоагулянтами у пацієнтів із фібриляцією передсердь в умовах реальної клінічної практики

Терапія пероральними антикоагулянтами для запобігання інсульту та системній емболії є наріжним каменем у схемі лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Однак пул інформації щодо стратегій такої профілактики є досить обмеженим. Метою проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження ROTA, учасниками якого стали амбулаторні пацієнти з ФП, було отримання даних про схеми лікування антикоагулянтами в умовах реальної клінічної практики в Туреччині. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів цього дослідження, викладених у публікації U. Kocabas et al. «Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study» видання Turk Kardiyol Dern Ars (2023 Mar; 51 (2): 88-96).

Фібриляція передсердь належить до найпоширеніших стійкиї порушень серцевого ритму в клінічній практиці, глобальна частота якої становить 2-4% і пов'язана з п'ятиразовим підвищенням ризику інсульту та системної емболії.

Антикоагулянтна терапія, зокрема антагоністами вітаміну К (АВК) і пероральними антикоагулянтами прямої дії (ПАПД), є важливою частиною схеми лікування пацієнтів із ФП, спрямованою на запобігання інсульту та системній емболії (Kocabaş et al., 2016; Hindricks et al., 2020).

Для профілактики інсульту та системної емболії АВК застосовують в осіб із ФП >50 років, але використання їх у повсякденній практиці лишається складним через вузький терапевтичний діапазон, необхідність ретельного моніторингу стану пацієнтів, відстрочені початок дії та припинення антикоагуляції, а також низку харчових і лікарських взаємодій (Kocabaş et al., 2016). Ще важливішим є те, що безпека та ефективність АВК здебільшого залежать від так званого «терапевтичного вікна» (time in therapeutic range [TTR] – часу дотримання міжнародного нормалізованого відношення [МНВ] у цільовому діапазоні), яке визначає якість антикоагуляції. Хоча в поточних настановах для пацієнтів, які отримують АВК, рекомендовано показник TTR >70%, дані обсерваційних досліджень засвідчили, що в рутинній клінічній практиці у багатьох країнах він не відповідає цій умові (Rose et al., 2010; Turk et al., 2015; Hindricks et al., 2020).

ПАПД було розроблено для подолання обмежень, притаманних АВК. У чотирьох ключових рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) продемонстровано не меншу ефективність та/або перевагу дабігатрану, ривароксабану, апіксабану та едоксабану порівняно з варфарином щодо профілактики інсульту та системної емболії (Connolly et al., 2009; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011; Giugliano et al., 2013).

На підставі результатів цих РКД III фази, у яких доведено, що досліджувані препарати не поступаються за ефективністю препарату порівняння, застосування всіх чотирьох ПАПД схвалене відповідними регулювальними органами для запобігання інсульту й системній емболії у пацієнтів із ФП та принаймні одним чинником ризику інсульту.

У нещодавно опублікованих настановах щодо лікування ФП рекомендовано надавати перевагу ПАПД перед АВК, за винятком пацієнтів із механічними серцевими клапанами або помірним / тяжким мітральним стенозом (Hindricks et al., 2020; Andrade et al., 2020).

U. Kocabaş et al. зазначають, що вперше дабігатран був призначений у Туреччині 2013 року. Відтоді підхід до лікування для запобігання інсульту та системній емболії в осіб із ФП було змінено, і частка пацієнтів, які отримували терапію ПАПД, постійно зростала, сягнувши 37% 2016 року (Başaran et al., 2010).

Дослідники також наголошують, що реєстрація поточних даних, отриманих в умовах реальної клінічної практики, є вирішальною для розуміння фактичних стратегій профілактики інсульту та системної емболії у пацієнтів із ФП.

Тож основною метою дослідження ROTA було отримати реальні дані про схеми лікування антикоагулянтами у пацієнтів із ФП та описати демографічні й клінічні характеристики цих пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Учасниками національного проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження ROTA стали пацієнти із ФП віком від 18 років (загалом 2597), які отримували лікування в кардіологічних амбулаторних клініках у семи географічних регіонах Туреччини із січня до травня 2021 року.

Під час першого візиту було зібрано демографічні, клінічні та лабораторні дані: вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), тип ФП, анамнез та супутні захворювання, показники функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові та кліренс креатиніну), анамнез кровотеч та лікування антикоагулянтами. Для визначення ризику тромбозу та кровотечі для кожного пацієнта розраховували показники за шкалою оцінювання ризику інсульту та системної тромбоемболії у пацієнтів із ФП (CHA2DS2-VASc). Така оцінка охоплює: застійну серцеву недостатність або дисфункції лівого шлуночка, артеріальної гіпертензії; вік (>75 років або 65-74 років); цукровий діабет (ЦД); інсульт та/або системну емболію в анамнезі; захворювання судин; стать пацієнта. До уваги брали показники за шкалою оцінювання ризику кровотеч за миготливої аритмії (HAS-BLED) на підставі: наявності артеріальної гіпертензії, ниркової та/або печінкової недостатності; анамнезу інсульту та кровотеч; лабільного показника МНВ; віку пацієнта (до чи >65 років); даних щодо приймання препаратів, які призводять до кровотеч, та/або надмірного вживання алкоголю.

Для пацієнтів, які отримували АВК, для оцінювання якості антикоагуляції розраховували TTR за методом Розендаля. Велику кровотечу визначали як таку, що призвела до смерті, та/або симптоматичну кровотечу в критичній ділянці або органі (внутрішньочерепна, внутрішньоспинномозкова, внутрішньоочна, заочеревинна, внутрішньосуглобова, перикардіальна або внутрішньом'язова з компартмент-синдромом) та/або кровотеча, що зумовила зниження рівня гемоглобіну щонайменше на 2,0 г/л або спричинила потребу в переливанні ≥2 ОД суспензії еритроцитів. Клінічно значущу невелику кровотечу визначали як така, що потребувала медичної допомоги. Незначними вважали інші явні кровотечі, які не відповідали критеріям великої або клінічно значущої.

Статистичний аналіз

Отримані дані представлено або як середнє значення (± стандартна похибка), або як медіану (міжквартильний розмах) відповідно до нормального розподілу безперервних змінних, перевіреного за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова для однієї вибірки. Зокрема, для категоріальних змінних частоти подано у відсотках. Для порівняння медіанних значень віку, ІМТ, балів за CHA2DS2-VASc і HAS-BLED, вмісту креатиніну в сироватці крові та кліренсу креатиніну (для всіх показників нормальний розподіл було відхилено) серед пацієнтів, що отримували різні типи лікування антикоагулянтами, застосовували тест Крускала–Волліса (ретроспективне тестування з використанням непарних U-тестів Манна–Уїтні зі скоригованим за Бонферроні рівнем значущості; $p<0,01$).

Частоти категоріальних змінних порівнювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона або точного критерію Фішера, коли це було доцільно. Усі статистичні аналізи виконували за допомогою пакета програм SPSS версії 23 для Windows. Значущою вважали величину $p<0,05$.

Результати дослідження

Середній вік пацієнтів становив 72 роки (діапазон: 22-98 років); 57,4% – жінки. Постійну форму ФП мали 51,5% пацієнтів, пароксизмальну – 30,1%, персистувальну або тривало персистувальну – 13,9%. Найпоширенішими супутніми захворюваннями були артеріальна гіпертензія (АГ), застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця (ІХС) та ЦД (табл. 1).

Середній показник за CHA2DS2-VASc становив 4 бали (діапазон: 0-9 балів), 85,6% пацієнтів мали високий ризик інсульту (показник за CHA2DS2-VASc ≥2 балів для чоловіків і ≥3 балів для жінок) (рис. 1). Середній показник за HAS-BLED становив 1 бал (діапазон 0-6 балів), 85,9% пацієнтів мали ризик кровотечі (показник за HAS-BLED <3 балів). Показник TTR був розрахований для 408 із 412 пацієнтів із ФП, які отримували терапію АВК; його середнє значення сягало 52,9% і для 76% пацієнтів було неадекватним (TTR <70%) (табл. 2).

Загалом 2484 пацієнти з ФП (95,6%) отримували антикоагулянтну терапію для профілактики інсульту та системної емболії: 412 – АВК, 2062 – ПАПД (15,9 і 79,4% відповідно). Найчастіше призначуваними ПАПД були ривароксабан (38,1%) та апіксабан (25,5%) (табл. 3 і рис. 2).

Стандартну дозу ПАПД призначали 1486 пацієнтам (57,7%), зменшену – 576 пацієнтам (22,2%). Частка пацієнтів, які приймали стандартні та знижені дози кожного ПАПД, становила 50,4 проти 49,6% для дабігатрану; 70,9 проти 29,1% для ривароксабану; 74,9 проти 25,1% для апіксабану та 78,4 проти 21,6% для едоксабану (табл. 3).

На рисунку 3 і в таблиці 3 наведено розподіл призначень ПАПД у стандартних (1486 пацієнтів, 57,7%) та знижених дозах (576 пацієнтів, 22,2%). Частки пацієнтів, які отримували стандартні та знижені дози кожного ПАПД, становили: 50,4 проти 49,6% для дабігатрану; 70,9 проти 29,1% для ривароксабану; 74,9 проти 25,1% для апіксабану та 78,4 проти 21,6% для едоксабану.

Оцінювання схем лікування антикоагулянтами відповідно до ризику інсульту засвідчило, що серед пацієнтів із низьким ризиком (показник за CHA2DS2-VASc 0 балів для чоловіків і 1 бал для жінок) 23,9% (n=17) не отримували терапії антикоагулянтами та 76,1% (n=54) отримували АВК, ПАПД або низькомолекулярний гепарин (НМГ).

Серед пацієнтів із високим ризиком інсульту (показник за CHA2DS2-VASc ≥2 балів для чоловіків і ≥3 балів для жінок)

Таблиця 1. **Вихідні характеристики досліджуваної популяції (загалом 2597 учасників)**

Демографічні показники	Кількість пацієнтів (%)
Середній вік (МКР), роки	72 (13)
Вікові групи	
• <65 років	589 (22,7)
• 65-74 років	984 (37,9)
• ≥75 років	1024 (39,4)
Жінки	1491 (57,4)
Індекс маси тіла, середнє значення (МКР), кг/м^2	28,04 (5,86)
Низька маса тіла (≤60 кг)	242 (9,3)
Систолічний АТ, середній показник (МКР), мм рт. ст.	130 (20)
Діастолічний АТ, середній показник (МКР), мм рт. ст.	80 (15)
Частота серцевих скорочень, середній показник (МКР), уд./хв	84 (26)
Лабораторні показники	
Креатинін сироватки крові, середній показник (МКР), ммоль/л	0,081 (0,033)
Кліренс креатиніну, середній показник (МКР), мл/хв	71,09 (34,9)
Гемоглобін, середній показник ± стандартна похибка, г/л	130±20
Анамнез	
• Інсульт і/або ТІА	382 (14,7)
• Інфаркт міокарда	463 (17,8)
• Ішемічна хвороба серця	842 (32,4)
• Застійна серцева недостатність	984 (37,9)
• Артеріальна гіпертензія	1994 (76,8)
• Цукровий діабет	743 (28,6)
• Дисліпідемія	710 (27,3)
• Захворювання периферичних артерій	102 (3,9)
• СОАС	99 (3,8)
• Анемія	513 (9,8)
• Хронічне захворювання печінки	26 (1)
• Тютюнокуріння на поточний час	433 (16,7)
• Кардіоверсія	221 (8,5)
• Абляція ФП	80 (3,1)
Анамнез щодо кровотеч	
• Велика кровотеча	88 (3,4)
• Клінічно значуща невелика кровотеча	130 (5)
• Незначна кровотеча	622 (24)

Примітки: МКР – міжквартильний розмах; СОАС – синдром обструктивного апное уві сні; ТІА – транзиторна ішемічна атака; ФП – фібриляція передсердь
Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

3,5% (n=78) не приймали антикоагулянти, а 96,5% (n=2145) приймали АВК, ПАПД або НМГ. Дані щодо патернів лікування антикоагулянтами відповідно до ризику інсульту представлено на рисунку 4.

Загалом 394 пацієнти (15,2%) отримували антиагрегантну терапію, зокрема ацетилсаліциловою кислотою (АСК), клопідогрелем, тікагрелором і прасугрелем (найчастіше призначали АСК – 9,7% пацієнтів і клопідогрель – 5,2% учасників).

Основними препаратами для контролю частоти серцевих скорочень були β-адреноблокатори, дигоксин і дилтіазем (74,5; 14,7 і 11,1% відповідно), а для контролю серцевого ритму – аміодарон і пропафенон (4,7 і 4,1% відповідно) (табл. 3). Пацієнти, які приймали АВК, були молодшими за осіб, які отримували ПАПД. Серед тих, хто лікувався ПАПД, пацієнти, які приймали апіксабан, були старшими, ніж за терапії ривароксабаном / едоксабаном. Крім того, середній показник за CHA2DS2-VASc був значно вищим у пацієнтів, які отримували апіксабан, ніж у тих, хто приймав АВК або ривароксабан / едоксабан. Середній показник за HAS-BLED був нижчим у тих, хто лікувався ривароксабаном / едоксабаном, ніж в учасників за терапії апіксабаном. Кліренс креатиніну був нижчим у пацієнтів, які отримували апіксабан, ніж у тих, хто приймав ривароксабан / едоксабан.

Таблиця 2. **Показники ризику інсульту та кровотечі і TTR (n=2597)**

Показник	Кількість пацієнтів (%)
Медіана показників за CHA2DS2-VASc (МКР), бали	4 (2)
Категорії показників за CHA2DS2-VASc, кількість пацієнтів (%)	
• Низький (0 балів для чоловіків, 1 бал для жінок)	71 (2,7)
• Середній (1 бал для чоловіків, 2 бали для жінок)	303 (11,7)
• Високий (≥2 балів для чоловіків, ≥3 балів для жінок)	2223 (85,6)
Медіана показників за HAS-BLED (МКР), бали	1 (1)
Категорії показників за HAS-BLED, кількість пацієнтів (%)	
• Низький (<3 балів)	2230 (85,9)
• Високий (≥3 балів)	366 (14,1)
• Немає даних	1 (<0,1)
TTR, середній показник ± стандартна похибка, %*	52,9±21,3
*Категорії показників TTR, кількість пацієнтів (%)**	
• Відповідає вимогам настанов (TTR ≥70%)	98 (24)
• Не відповідає вимогам настанов (TTR <70%)	310 (76)

Примітки: TTR – час дотримання міжнародного нормалізованого відношення у цільовому діапазоні; МКР – міжквартильний розмах. Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

Таблиця 3. **Антикоагулянти та інші препарати, які приймали пацієнти досліджуваної популяції (n=2597)**

Терапія	Кількість пацієнтів (%)
Антикоагулянти	
АВК	412 (15,9)
ПАПД	2062 (79,4)
• Дабігатран (загалом)	121 (4,6)
Дабігатран (150 мг)	61 (2,3)
Дабігатран (110 мг)	60 (2,3)
• Ривароксабан (загалом)	988 (38,1)
Ривароксабан (20 мг)	701 (27)
Ривароксабан (15 мг)	287 (11,1)
• Апіксабан (загалом)	661 (25,5)
Апіксабан (5 мг)	495 (19,1)
Апіксабан (2,5 мг)	166 (6,4)
• Едоксабан (загалом)	292 (11,2)
Едоксабан (60 мг)	229 (8,8)
Едоксабан (30 мг)	63 (2,4)
НМГ	10 (0,4)
Не приймали антикоагулянтну терапію	113 (4,4)
Антиагрегантні препарати	
• АСК	252 (9,7)
• Клопідогрель	134 (5,2)
• Тікагрелор	5 (0,2)
• Прасугрель	3 (0,1)
Препарати для контролю ЧСС та/або серцевого ритму	
• β-Адреноблокатори	1936 (74,5)
• Верапаміл	31 (1,2)
• Дилтіазем	289 (11,1)
• Дигоксин	383 (14,7)
• Аміодарон	123 (4,7)
• Пропафенон	106 (4,1)
• Соталол	14 (0,5)
Інші види терапії	
• Інгібітори АПФ або БРА	1515 (58,3)
• ІРАН	55 (2.1)
• АМКР	473 (18,2)
• Діуретики	1301 (50,1)
• ДГП-БКК	488 (18,8)
• α-Блокатори	73 (2,8)
• Статини	521 (20,1)
• ІПП	1276 (49,1)
• НПЗП	273 (10,5)
• Стероїди	32 (1,2)

Примітки: АВК – антагоністи вітаміну К; ПАПД – пероральні антикоагулянти прямої дії; ЧСС – частота серцевих скорочень; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; ІРАН – інгібітори рецептора ангіотензину-неприлізину; ДГП-БКК – дигідропіридин – блокатори кальцієвих каналів; НМГ – низькомолекулярні гепарини; АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; НПЗП – нестероїдні протизапальні засоби; ІПП – інгібітори протонної помпи. Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

Частки пацієнтів із великою та/або клінічно значущою невеликою кровотечею, та/або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі були подібними в групах лікування. Антиагрегантну терапію одночасно з антикоагулянтною частіше застосовували пацієнти, які отримували лікування АВК, порівняно з тими, хто приймав ПАПД (табл. 4).

Обговорення

U. Kocabaş et al. наголошують на тому, що завдяки дослідженню ROTA отримано важливу інформацію про демографічні, клінічні характеристики та схеми лікування пацієнтів із ФП в умовах реальної практики в Туреччині. За опублікованими раніше реєстрами, що уміщували дані пацієнтів із країн Заходу, середній вік пацієнтів із ФП становив ≥70 років (Huisman et al., 2015; Ruiz Ortiz et al., 2018; Piccini et al., 2019).

Натомість кілька досліджень, виконаних у Туреччині, продемонстрували, що він коливається в межах 64-70 років (Başaran et al., 2010; Yavuz et al., 2017; Altay et al., 2017; Sayin et al., 2019). Згідно з Глобальним реєстром антикоагулянтів у FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF), частка зареєстрованих літніх пацієнтів (віком >75 років) з інших країн була значно вищою, ніж частка таких пацієнтів із Туреччини (37,2 проти 26,3% відповідно; p=0,001) (Sayin et al., 2019).

Середній вік (72 роки) учасників цього дослідження подібний до такого в опублікованих результатах, отриманих у західноєвропейських країнах або Північній Америці, і є вищим, ніж за даними попередніх реєстрів, створених у Туреччині, оприлюднених до 2017 року (Huisman et al., 2015; Ruiz Ortiz et al., 2018; Piccini et al., 2019; Sayin et al., 2019).

Така значуща різниця між результатами дослідження ROTA та даними попередніх турецьких реєстрів, на думку U. Kocabaş et al., може бути зумовлена багатьма причинами, як-от зміною демографічної картини пацієнтів із ФП, збільшенням популяції осіб похилого віку в Туреччині та вибором пацієнтів / центрів для цього дослідження. Ще одна важлива демографічна відмінність, яка спостерігається в дослідженні ROTA, полягає в переважанні пацієнтів жіночої статі. Попри те, що понад 55% учасників, залучених до РКД ефективності ПАПД III фази та попередніх звітів західних систем охорони здоров'я були чоловіками, у випробуванні ROTA 57,4% досліджуваної популяції становили жінки (Kakkar et al., 2012; Steinberg et al., 2014; Huisman et al., 2015).

Отримані результати відповідають даним досліджень, виконаних у Туреччині раніше. Зокрема, випробування TRAF засвідчило, що 57,1% суб'єктів були жінками (Yavuz et al., 2017). Це може бути пов'язано з високою поширеністю метаболічного синдрому, ожиріння, сидячого способу життя, серцево-судинних чинників ризику та/або захворювань серед турецьких жінок порівняно з європейською популяцією (Timmis et al., 2020). Середній показник за CHA2DS2-VASc коливається від 3,2 до 4 балів, а за HAS-BLED – між 1 і 1,6 бала у дослідженнях в умовах реальної практики. Популяційне когортне дослідження, виконане в Туреччині за участю 507 тис. 136 осіб, продемонструвало, що середній показник за CHA2DS2-VASc становив 4 бали, а реєстр із даними щодо турецьких пацієнтів свідчить, що середній показник за HAS-BLED – 1 бал, що подібно до результатів дослідження ROTA (Yavuz et al., 2017; Piccini et al., 2019; Sayin et al., 2019.

Результати дослідження ROTA підтверджують зміну схеми лікування антикоагулянтами у пацієнтів із ФП. До початку застосування ПАПД у Туреччині рівень призначення АВК становив лише 40%, а антиагрегантної терапії без АВК – 42% (Ertas et al., 2013). Уперше 2016 року настанова Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування ФП обмежила використання антиагрегантної терапії для запобігання інсульту та системній емболії; рекомендовано надавати перевагу ПАПД перед АВК для пацієнтів із ФП із помірним / високим ризиком інсульту (Kirchhof et al., 2016). До публікації цієї настанови глобальні реєстри продемонстрували, що пероральні антикоагулянти не застосовують відповідно до показань запобігання ризику інсульту й недостатньо використовують у пацієнтів із високим ризиком інсульту.

За даними реєстру GARFIELD, 38% пацієнтів із показником за шкалою оцінювання ризику інсульту (CHADS2) ≥2 балів не отримували антикоагулянтну терапію (Kakkar et al., 2013). Відповідно до європейського реєстру даних обсерваційних досліджень за участю пацієнтів із ФП (EORP-AF), частота призначення ПАПД становила лише 8,4% (Lip et al., 2014).

Продовження на наст. стор.

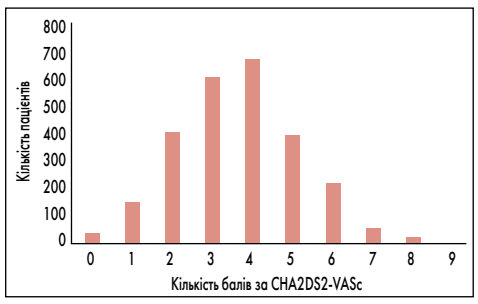


Рис. 1. Розподіл пацієнтів (загалом 2597) згідно з показником за шкалою CHA2DS2-VASc

Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

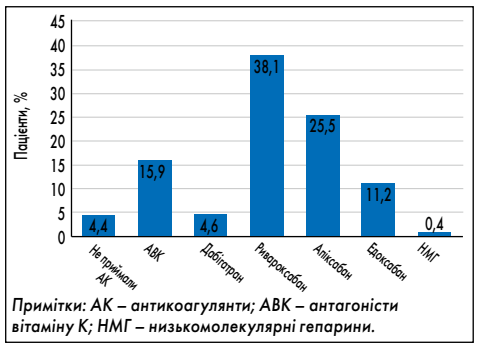


Рис. 2. Частота застосування антикоагулянтної терапії в досліджуваній популяції

Адаптовано за U. Kocabaş et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

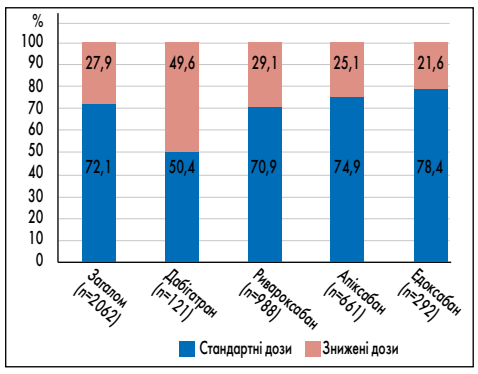


Рис. 3. Розподіл призначень ПАПД у стандартних та знижених дозах

Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

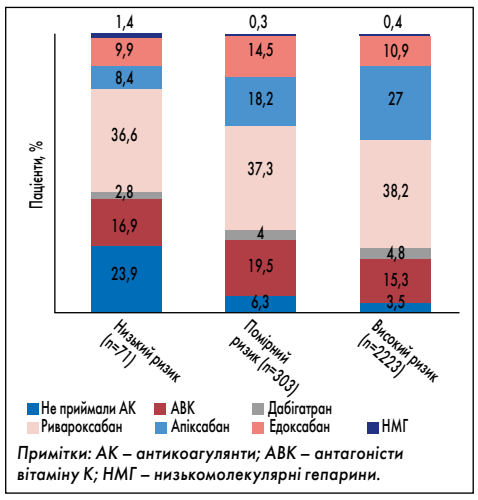


Рис. 4. Патерни лікування антикоагулянтами згідно з профілями ризику інсульту

Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

Початок на стор. 10

Після схвалення застосування ПАПД та публікації настанов, основаних на даних доказової медицини, обсерваційні дослідження засвідчили, що використання цих препаратів збільшилося, а застосування АВК для пацієнтів із ФП із часом зменшилася (Altay et al., 2017). У Європі протягом 2012-2016 рр. частка призначень ПАПД зросла з 53,4 до 75,8%, а частка призначень АВК, навпаки, зменшилася з 35,5 до 16,8% (Camm et al., 2017).

U. Kocabaş et al. зазначають, що, згідно з їхнім аналізом, частота призначень пероральних антикоагулянтів є значною, і лише 3,5% пацієнтів із високим ризиком інсульту не отримували їх в умовах реальної практики. Інше важливе спостереження в межах дослідження ROTA полягає в тому, що протягом останніх п'яти років у Туреччині значно поліпшилося дотримання рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ФП. У дослідженні RAMSES (2016), показники використання ПАПД та АВК в популяції амбулаторних пацієнтів із ФП становили 37 і 35% відповідно (Başaran et al., 2016). В іншому дослідженні частота застосування ПАПД та АВК у пацієнтів із ФП становила 42,4 і 23,2% відповідно, тоді як у межах випробування ROTA ті самі показники становили 79,4 і 15,9% відповідно.

Хоча поточні настанови не рекомендують терапію пероральними антикоагулянтами у пацієнтів із низьким ризиком інсульту, результати досліджень у реальних умовах продемонстрували, що частота надмірного використання АВК та ПАПД у цій популяції є високою (Kirchhof, 2015). Зокрема, у Туреччині поширеність надмірного застосування терапії цими препаратами пацієнтами з низьким ризиком інсульту коливається від 45 до 72% (Başaran et al., 2016; Sayın et al., 2019). У дослідженні ROTA понад 75% таких хворих отримували терапію пероральними антикоагулянтами. Подібне надмірне використання антикоагулянтної терапії пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі без суттєвого зменшення частоти інсультів і системної емболії (Hindricks et al., 2020; Andrade et al., 2020).

U. Kocabaş et al. переконані, що необхідно підвищувати обізнаність лікарів щодо класифікації ризику інсульту у пацієнтів із ФП. Це допоможе уникати застосування пероральних антикоагулянтів у пацієнтів із ФП та низьким ризиком інсульту.

Ефективність і безпеку застосування ПАПД у знижених дозах вивчали у невеликої частини пацієнтів у базових дослідженнях. Близько 21% досліджуваної популяції отримували знижену дозу ривароксабану в дослідженні з порівняння ефективності цього інгібітора фактора Ха та АВК для запобігання інсульту та емболії при ФП (ROCKET-AF), і лише 4,7% пацієнтів приймали знижену дозу апіксабану в дослідженні ARISTOTLE (Patel et al., 2011; Granger et al., 2011).

Як зазначають U. Kocabaş et al., результати обсерваційних досліджень у реальних умовах, за якими поширеність застосування знижених доз антикоагулянтів коливається від 29 до 56%, не узгоджуються з результатами згаданих вище базових випробувань (Altay et al., 2017; Nielsen et al., 2017; Ruiz Ortiz et al., 2018; Miyazaki et al., 2020).

За результатами дослідження ROTA, частка пацієнтів, які отримували знижені дози ПАПД, становить приблизно 28%. Це більше, ніж у базових дослідженнях, і збігається з даними інших обсерваційних досліджень. Отримані в дослідженні ROTA результати підтвердили, що зниження дози є поширенішим явищем у щоденній клінічній практиці, ніж у межах РКД.

Невідповідне призначення ПАПД, а саме зниження дози без належного показання асоційоване зі збільшенням частоти інсульту й системної емболії та/або кровотечі. Така значуща різниця щодо призначення знижених доз ПАПД між реальною практикою та РКД може бути зумовлена численними причинами, зокрема чинниками, пов'язаними з пацієнтом (як-от старший вік, стареча астенія, наявність декількох супутніх захворювань) або з лікарем (як-от недостатня обізнаність щодо лікування антикоагулянтами у відповідних дозах і побоювання щодо побічних ефектів), а також немедичними чинниками, як-от вартість ліків, законодавство про реімбурсацію та обмеження доступу до медичних послуг.

На думку U. Kocabaş et al., слід підвищувати обізнаність лікарів щодо рекомендацій, основаних на даних доказової медицини, і заохочувати їх до призначення відповідних дозувань ПАПД пацієнтам із ФП.

Безпека та ефективність АВК, як правило, залежать від показника TTR, який відображає якість антикоагуляції. Невідповідна антикоагуляція, оцінена за цим показником, пов'язана з несприятливими наслідками, як-от кровотечі, інсульт і смерть (Rose et al., 2010).

За поточними настановами рекомендовано дотримуватися показника TTR >70% для пацієнтів, які отримують терапію АВК (Hindricks et al., 2020).

У базових дослідженнях ефективності ПАПД цей показник становив 64% (RELY), 62% (ARISTOTLE), 55% (ROCKET-AF) та 68% (ENGAGE-AF TIMI-48) (Connolly et al., 2009; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011; Giugliano et al., 2013).

Проте у пацієнтів, які приймали АВК в умовах реальної медичної практики та в межах обсерваційних досліджень, не вдалося досягти оптимального часу в терапевтичному діапазоні – показники TTR були нижчими, ніж за результатами РКД. За даними досліджень, виконаних у Туреччині, середнє значення показника TTR коливається від 40 до 54% у пацієнтів, які приймають АВК (Ertas et al., 2013; Basaran et al., 2016; Çelik et al., 2016).

Систематичний метааналіз результатів 11 досліджень із залученням загалом 10 тис. 501 пацієнта засвідчив, що показник TTR у середньому становить 49,8% (Topcuoglu and Arsava, 2021).

Як встановлено у дослідженні ROTA, середній показник часу в терапевтичному діапазоні був 52,9%, а 76% пацієнтів, які отримували терапію АВК, мали неадекватні значення TTR (<70%). Зокрема, продемонстровано низьку ефективність терапії антикоагулянтами в разі застосування АВК пацієнтами в медичних закладах Туреччини, а також, що, відповідно до поточних рекомендацій, понад три чверті осіб із ФП за терапії АВК потребують скерування до лікування ПАПД (Hindricks et al., 2020).

U. Kocabaş et al. упевнені, що основною причиною використання АВК замість ПАПД є критерії реімбурсації установ соціального забезпечення в Туреччині. Згідно з ними, «якщо за результатами принаймні трьох з останніх п'яти вимірювань, виконаних з інтервалами щонайменше впродовж тижня, цільове МНВ не може підтримуватися в межах від 2,0 до 3,0 за допомогою варфарину, можна припинити лікування варфарином і призначити дабігатран чи ривароксабан, або розпочати терапію апіксабаном чи едоксабаном» (Topcuoglu and Arsava, 2021).

На думку авторів, недостатня якість антикоагуляції та низький показник TTR за терапії варфарином, за результатами дослідження ROTA, свідчать, що рекомендації поточних настанов щодо дотримання показника часу в терапевтичному діапазоні понад 70% та критерії відшкодування вартості препаратів установ соціального забезпечення в Туреччині є нереалістичними для умов реальної медичної практики. Отже, призначення антикоагулянтної терапії АВК або ПАПД для лікування інсульту та профілактики системної емболії у пацієнтів із ФП має бути рішенням лікаря-практика, яке він прийматиме на власний розсуд і без будь-яких обмежень (Topcuoglu and Arsava, 2021).

З іншого боку, результати дослідження ROTA вказують на потребу в швидких і організованих діях для поліпшення показників TTR, як-от навчання пацієнтів або родичів, надання консультацій, забезпечення самоконтролю згаданого параметра пацієнтами, які приймають АВК.

Досі не виконано прямого РКД, присвяченого порівнянню ефективності й безпеки різних ПАПД. Результати досліджень IV фази та метааналізу даних обсерваційних досліджень свідчать, що, хоча ПАПД мають подібний вплив на ризик ішемічного інсульту та системної емболії, терапія апіксабаном асоціюється з меншим ризиком великих і клінічно значущих невеликих кровотеч проти інших ПАПД (Ntaios et al., 2017; Douros et al., 2019; Li et al., 2019).

За даними дослідження ROTA, пацієнти, які отримували терапію апіксабаном, були старшими, мали вищі показники за CHA2DS2-VASc і HAS-BLED і нижчий кліренс креатиніну, ніж ті, хто приймав інші ПАПД. Як зазначають U. Kocabaş et al., як і в ROTA, за даними попередніх досліджень в умовах реальної практики, пацієнти, які отримували апіксабан, теж були старшими та страждали на більшу кількість супутніх захворювань, ніж ті, хто приймав інші ПАПД (Born et al., 2017; Gedikli et al., 2021; Pham and Brown, 2019).

Вчені пояснюють це наявністю в пацієнтів старечої астенії, ниркової недостатності, функціональних порушень та інших супутніх захворювань. До того ж кардіологи, які брали участь у дослідженні ROTA, через занепокоєння щодо ризику кровотеч, можливо, призначали апіксабан пацієнтам, у яких цей ризик був високим, завдяки сприятливому профілю безпеки цього препарату.

U. Kocabaş et al. зауважують, що дослідження ROTA мало певні обмеження. Власне, це спостережний дизайн, який міг призвести до упередженості у відборі пацієнтів та/або оцінюванні їхнього стану. Досліджувану популяцію відбирали з кардіологічних амбулаторних клінік, і вона не охоплювала тих, хто звертався до амбулаторних клінік сімейної медицини та терапевтичних відділень медзакладів.

Отже, учасники дослідження не повною мірою представляють пацієнтів реальної клінічної практики. Можливо, що деякі географічні регіони Туреччини були представлені недостатньо. Зокрема, дослідження базувалося на документації щодо демографічних даних, історій хвороб та лікування, отриманій під час першого амбулаторного відвідування клініки, без результатів подальших спостережень щодо випадків інсультів, системної емболії, кровотеч і смертей у пацієнтів із ФП. Через ці обмеження автори вважають, що результати дослідження слід інтерпретувати з обережністю.

Таблиця 4. **Порівняння демографічних і клінічних характеристик пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти**

Показник	АВК	Дабігатран	Ривароксабан	Апіксабан	Едоксабан	p	Метод статистики
Вік, середній показник ± SD, роки	68,9±10,3	72,1±8,9	70,9±10,0	73,0±9,8	70,9±11,1	<0,001*	47179[a]
ІМТ, середнє значення ± SD, кг/м^2	28,6±4,4	29,4±4,7	28,6±4,8	28,7±5,0	28,5±4,8	0,383	4177[a]
Показник за CHA2DS2-VASC, середнє значення ± SD	3,4±1,4	3,7±1,5	3,5±1,5	3,9±1,4	3,5±1,5	<0,001**	32
Показник за HAS-BLED, середнє значення ± SD	1,16±0,94	1,5±0,9	1,4±0,8	1,6±0,9	1,4±0,9	<0,001***	21775[a]
Креатинін сироватки, середній вміст ± SD, ммоль/л	0,103±0,083	0,086±0,027	0,087±0,031	0,091±0,035	0,085±0,027	0,074	8539[a]
Кліренс креатиніну, середній показник ± SD, мл/хв	71±28	72±25	72±24	69±25	74±23	0,014****	12516[a]
Велика та/або клінічно значуща невелика кровотеча в анамнезі, кількість (%)	29 (7)	11 (9,1)	68 (6,9)	60 (9,1)	26 (8,9)	0,443	3739[b]
ШК кровотеча в анамнезі, кількість (%)	22 (5,6)	7 (5,8)	45 (4,6)	45 (7)	12 (4,3)	0,297	4902[b]
Супутня антиагрегантна терапія, n (%)	60 (15,2)	8 (6,6)	123 (12,5)	69 (10,5)	29 (10,1)	0,046*****	9701[b]

*Примітки: SD – стандартна похибка; ІМТ – індекс маси тіла; [a] тест Крускала–Волліса; [b] критерій χ^2 Пірсона; * значуще для АВК порівняно з дабігатраном, АВК порівняно з ривароксабаном, АВК порівняно з апіксабаном, АВК порівняно з едоксабаном, ривароксабану порівняно з апіксабаном, апіксабану порівняно з едоксабаном; ** значуще для АВК порівняно з апіксабаном, ривароксабану порівняно з апіксабаном, апіксабану порівняно з едоксабаном; *** значуще для АВК порівняно з ривароксабаном, ривароксабану порівняно з апіксабаном; **** значуще для ривароксабану порівняно з апіксабаном, апіксабану порівняно з едоксабаном; ***** значуще для АВК порівняно з іншими ПАПД.*
Адаптовано за U. Kocabas et al. Evaluation of anticoagulant treatment patterns in patients with atrial fibrillation: data from multicenter ROTA study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023 Mar. Vol. 51, № 2. P. 88-96.

Висновки

На думку U. Kocabaş et al., дослідження ROTA підтвердило, що ситуація з призначенням пероральних антикоагулянтів для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП значно поліпшилося протягом останніх п'яти років. За даними аналізу результатів цього дослідження, понад 90% пацієнтів із ФП отримують лікування пероральними антикоагулянтами, зокрема АВК і ПАПД. Упровадження останніх у клінічну практику змінило схеми лікування антикоагулянтами, і їх призначають частіше, ніж АВК.

Попри те, що показники використання пероральних антикоагулянтів були загалом задовільними, виявлено, що частота надмірного застосування АВК і ПАПД пацієнтами з низьким ризиком інсульту лишається високою.

Застосування ПАПД у знижених дозуваннях є доволі поширеним явищем у реальній клінічній практиці, ніж у межах РКД. Так, результати дослідження ROTA чітко продемонстрували низьку якість антикоагуляції за використання АВК.

Отже, основними висновками дослідження ROTA є:

1. Рівень призначення пероральних антикоагулянтів у Туреччині є високим, причому ПАПД застосовують загалом частіше, ніж АВК.
2. Частота надмірного використання ПАПД та АВК у пацієнтів із низьким ризиком інсульту є значною.
3. Понад чверть пацієнтів із ФП за терапії ПАПД отримують препарати у знижених дозах.
4. Лише чверть пацієнтів із ФП за терапії АВК мають адекватний показник часу в терапевтичному діапазоні.
5. Пацієнти, які отримували терапію апіксабаном, були старшими та мали вищі показники за шкалами CHA2DS2-VASc і HAS-BLED, а також нижчий кліренс креатиніну, ніж ті, хто отримував інші ПАПД.

Підготувала ***Наталія Купко***

Вплив стресу на артеріальну гіпертензію як на основний чинник ризику смертності за гіпертонічної хвороби

Психологічні наслідки стресу, зокрема підвищений рівень тривоги, депресії або гніву, є відомими предикторами гіпертонії (Mezzacappa et al., 2001). Власне, стрес пов'язаний із гіперактивацією вегетативної нервової системи, порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркoвозалозної осі та дезадаптивними чинниками способу життя, як-от куріння, вживання алкоголю, ожиріння та недостатня фізична активність (Mezzacappa et al., 2001; Brotman et al., 2007).

На підставі низки досліджень автори гайдлайну Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) підтримують можливість того, що програми зниження стресу можуть бути корисними в лікуванні пацієнтів із гіпертонією (Jones et al., 2019; NICE, 2020).

Як зазначають дослідники, стійкий підвищений артеріальний тиск (АТ) є головним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), через який трапляється до понад 7,1 млн смертей на рік, вражаючи понад 35% дорослого населення світу (Zanchetti et al., 2013; Chobanian et al., 2003).

За даними первинних досліджень і систематичних оглядів, клінічно значущі симптоми тривоги, депресії та відчуття стресу часто пов'язані з артеріальною гіпертензією, а тривожно-депресивні розлади є найпоширенішими психіатричними станами в осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) (Fugger et al., 2019; Liu et al., 2017; Player et al., 2011; Sandström et al., 2016).

Контроль АТ слід вважати першочерговою метою як фармакологічних, так і нефармакологічних втручань, оскільки зниження високого АТ асоціюється зі зменшенням ризику розвитку основних ССЗ (Ettehad et al., 2016).

Із віком гіпертонія порушує структурну цілісність, мережеву архітектуру та функцію церебральної мікроциркуляції, зумовлюючи розвиток мікроангіопатії, нейроваскулярної дисфункції, порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), генез церебральних мікрокрововиливів, лакунарних інфарктів і ушкодження білої речовини, що, своєю чергою, посилює зниження когнітивних функцій (Ungvari et al., 2021).

Так, у кінцевій пластинці (LT), паравентрикулярному ядрі (PVN) і ростральній вентролатеральній ділянці довгастого мозку (RVLM) швидкі синаптичні нейромедіатори, як-от глутамат і гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), забезпечують миттєвий, мілісекундний контроль симпатичного імпульсу. У межах LT-PVN-RVLM також є ангіотензинергічні шляхи, активація яких за допомогою циркулюючого ангіотензину II, іонів натрію ([Na]) у спинномозковій рідині (СМР), а також, можливо, альдостерону – протягом декількох секунд або хвилин – підвищує активність симпатичних нервів і АТ, переважно завдяки зниженню рівня ГАМК і збільшенню вивільнення глутамату. Хронічно підвищена активність цього процесу, що, ймовірно, залежить від залучення набагато повільнішого шляху – альдостерон-мінералокортикоїдний рецептор-епітеліальний Na-канал- ендогенний уабаїн (Aldo-MR-ENaC-EO) – у гіпоталамусі, який посилює активність ангіотензинових шляхів, наприклад у PVN, у такий спосіб підтримує швидку синаптичну передачу. У деяких моделях гіпертензії підвищена активність AT1R, знижена активність ГАМК-рецепторів і підвищена активність глутаматних рецепторів у головному мозку, наприклад у PVN і RVLM, сприяють підвищенню активності симпатичних нервів і АТ. Індукована високим вмістом солі симпатична гіперактивність та артеріальна гіпертензія у щурів ліній Dahl S та SHR опосередковані активацією центрального нейромодулювального шляху MR-ENaC-EO, що, очевидно, призводить, наприклад у PVN, до підвищеної активації AT1 та посиленого локального вивільнення глутамату. Інтеграція швидких, повільних і дуже повільних шляхів ЦНС, що регулюють симпатичне збудження, забезпечує основу для розуміння того, як різні стимули та механізми можуть взаємодіяти і як діяти для нових специфічних терапевтичних стратегій (Gabor et al., 2012).

Ядро солітарного шляху (NTS), PVN і RVLM є основними цільовими ділянками досліджень центрального контролю АТ. Глутамат і ГАМК взаємодіють у цих ділянках мозку для модуляції АТ. Ренін-ангіотензинова система мозку також бере участь у процесі центрального контролю АТ. Зокрема, ангіотензин II підвищує АТ через стимуляцію рецепторів ангіотензину II типу 1 (AT1) у PVN і RVLM і зниження чутливості барорецепторів, що призводить до підвищення АТ у NTS. Рецептори ангіотензину II типу 2 (AT2) у центрах контролю серцево-судинної системи в головному мозку також беруть участь у контролі АТ та протидіють ефектам, опосередкованим рецепторами AT1. Поточний огляд зосереджений на взаємодії ГАМК із рецепторами AT1 і AT2 для контролю АТ у межах RVLM, PVN і NTS. У NTS ГАМК вивільняється з локальних ГАМК-ергічних проміжних нейронів, які стимулюються місцевими рецепторами AT1, і опосередковує гіпертензивну реакцію. На противагу цьому, локальне підвищення рівня ГАМК, що спостерігається після стимуляції AT2-рецепторів у RVLM, ймовірно, від ГАМК-ергічних нервових закінчень, які беруть початок у каудальному вентролатеральному відділі довгастого мозку, має важливе значення в опосередкуванні гіпотензивної реакції.

Наприклад, попередні результати свідчать про те, що гіпертензивна відповідь на стимуляцію рецептора AT1 у RVLM пов'язана зі зниженням вивільнення ГАМК. Тобто поточні експериментальні дані вказують на те, що ГАМК є важливим посередником реакції стовбура мозку на стимуляцію рецепторів AT1 і AT2 і що підвищене вивільнення ГАМК може відігравати певну роль у гіпер- і гіпотензивних реакціях, залежно від місця дії (Dupont et al., 2020).

Пацієнти похилого віку з гіпертензією також можуть мати користь від терапії, спрямованої на мікросудинний компонент судинних когнітивних порушень і/або хвороби Альцгеймера. Стратегії, які усувають церебральну мікроангіопатію, запобігають розриву дрібних судин, виникненню мікрокрововиливів і захищають ГЕБ, усе ще перебувають на початковій стадії дослідження. Хоча доклінічні та клінічні дані свідчать про те, що антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензиперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II можуть виявляти захисну дію на структуру мікросудин і архітектуру мікросудинної мережі в периферичному кровообігу, необхідні подальші дослідження, щоб перевірити їхній вплив (окремо або в комбінації) на церебральну мікроциркуляцію в пацієнтів з АГ (Xie et al., 1999).

Перепрофілювання наявних препаратів із мікросудинним захисним ефектом (як-от статини та метформін) і націлювання на багатообіцяльні нові молекулярні шляхи та механізми, залучені до процесів церебромікроваскулярного старіння, які виявлено в дослідженні Geroscience, також може допомогти покращити когнітивне здоров'я літніх осіб з АГ (Ungvari et al., 2021).

Слід зауважити, що ГАМК також може потенціювати нирковий діурез. Вона забезпечує профілактику та лікування гіпертонії через виділення надлишкової солі, а також знижує збудливість, знижуючи в такий спосіб АТ. Крім того, ГАМК регулює рівень антидіуретичного гормону вазопресину, що сприяє розширенню судин і зниженню АТ (Kawabe et al., 2013).

Як відомо, PVN виконує нейроендокринну функцію в регуляції серцево-судинної вегетативної нервової системи (Dampney et al., 2018).

Ін'єкція ГАМК або агоніста ГАМК-рецептора спричиняє зниження АТ і ЧСС у щурів зі спонтанною гіпертензією. Крім того, PVN відіграють першорядну роль у регуляції серцево-судинної системи та можуть поглиблювати тяжкість ССЗ. Зазвичай PVN називають «автономним головним контролером», який пригнічується оточуючими нейронами за допомогою ГАМК. Паралельно ядро PVN утримує спонтанно генеровані нервові імпульси на низькій швидкості, всупереч збудливому впливу глутамату. Це гальмування може залежати від екстрасинаптичної ГАМК («об'ємна» передача ГАМК), але на нього також може мати вплив швидкість, із якою гліальні клітини поглинають ГАМК із позаклітинного простору.

Втручання в організовану активність ГАМК є привабливою терапевтичною можливістю, оскільки посилення інгібувального впливу ГАМК призведе до зниження симпатичного тонусу та, як наслідок, зниження АТ.

За даними великих епідеміологічних досліджень, панічні атаки збільшують ризик виникнення серцево-судинних подій (відношення ризиків [ВР] 4,2). Генералізована фобічна тривога та панічні атаки можуть погіршувати перебіг наявних ССЗ (ВР 1,01 і 2,0 відповідно). Тривога є незалежним чинником ризику розвитку коронарогенних захворювань серця (відносний ризик 1,3), серцевої смертності після інфаркту міокарда (ІМ) та серцевих подій (ВР 1,7) (Perk et al., 2012).

У контрольованому плацебо подвійному сліпому дослідженні вивчали ефекти перорального застосування ГАМК протягом 12 тиж. у пацієнтів із високим нормальним АТ і граничною гіпертензією. Зокрема, 80 осіб із систолічним артеріальним тиском (САТ) 130-159 мм рт. ст. або діастолічним артеріальним тиском (ДАТ) 85-99 мм рт. ст. (40 суб'єктів у групі) приймали хлорелу, багату на ГАМК (20 мг ГАМК), або плацебо двічі на добу протягом 12 тижнів. Також вчені виконали контрольне спостереження впродовж додаткових 4 тиж. САТ у суб'єктів, які отримували ГАМК, значно знизився порівняно з плацебо ($p<0,01$) (Shimada et al., 2009).

Результати вищезгаданих досліджень свідчать про те, що монотерапія Гамалате В6© (виробник Феррер Інтернасіональ, С.А., Іспанія) протягом 15 днів у пацієнтів із тривожними розладами сприяла нормалізації показників АТ і ЧСС, варіабельності серцевого ритму (Secades, 2017). Клініцисти, які лікують пацієнтів з артеріальною гіпертензією, мають пам'ятати про підвищені ризики судинних когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера, пов'язані з високим АТ. Зважаючи на високу поширеність гіпертонії серед населення, що старіє, адекватний контроль АТ допоміг би зменшити частоту когнітивних порушень, які є основною причиною хронічної кумулятивної інвалідності.

Підготував ***Денис Соколовський***

Фебуксостат у лікуванні пацієнтів із гіперурикемією та серцево-судинною патологією

Гіперурикемія – це чинник розвитку подагри, а також ризику розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та судинної патології (Oh et al., 2019; Li et al., 2016). Традиційно гіперурикемією вважається рівень сечової кислоти (СК) сироватки >360 мкмоль/л у жінок та >420 мкмоль/л у чоловіків. Для лікування гіперурикемії застосовують лікарські препарати, що знижують рівень СК, зокрема інгібітори ксантиноксидази (NP-SIXO) фебуксостат і алопуринол. Фебуксостат знижує рівень СК у сироватці ефективніше за алопуринол (Takano et al., 2005; Kamatani et al., 2011). Пропонуємо до вашої уваги огляд статті M. Konishi et al. «Effect of febuxostat on clinical outcomes in patients with hyperuricemia and cardiovascular disease» видання International Journal of Cardiology (2022; 349: 127-133), які досліджували вплив фебуксостату на клінічні результати у пацієнтів із гіперурикемією та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Ефекти фебуксостату в пацієнтів з гіперурикемією і подагрою вивчали в декількох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД). Дослідження CARES за участю 6190 пацієнтів із подагрою та ССЗ продемонструвало, що фебуксостат не збільшував частоту СС-подій порівняно з алопуринолом (White et al., 2018). Такий результат отримано в дослідженні FAST за участю 6128 пацієнтів, які страждали на подагру та мали щонайменше один чинник ризику ССЗ (Mackenzie et al., 2020).

У РКД Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy (FREED, 2019), що проводилося в 141 медцентрі Японії, порівнювали частоту ниркових, церебральних та СС-подій у пацієнтів похилого віку з гіперурикемією без подагри та з чинниками ризику ниркової, церебральної та СС-патології. Учасники дослідження отримували лікування фебуксостатом або традиційну терапію з модифікацією способу життя. Нагадаємо, що в Японії фебуксостат схвалено до використання пацієнтами з гіперурикемією незалежно від наявності подагри, тоді як в Європі і США – лише особам із подагрою. За даними цього РКД, фебуксостат знижував частоту настання комбінованої кінцевої точки, що передбачала церебральні, ниркові та СС-події (Kojima et al., 2017, 2019).

Пацієнти із ССЗ мають вищий ризик СС-подій (White et al., 2018). Зокрема, оксидативний стрес, що виникає під час обміну СК, спричиняє ендотеліальну дисфункцію та прогресування атеросклерозу, поєднання ССЗ і гіперурикемії може бути варіантом гіперурикемічного кардіометаболічного синдрому навіть без нападів подагри (Heinig et al., 2006).

Щоб визначити, чи має фебуксостат переваги щодо профілактики СС-подій у пацієнтів із гіперурикемією та ССЗ, було проведено post-hoc аналіз даних РКД FREED (Konishi et al., 2022). Цей аналіз виконували в підгрупах пацієнтів із ССЗ. Під ССЗ розуміли інсульт в анамнезі, ішемічну хворобу серця (ІХС) або серцеву недостатність (СН).

Матеріали та методи

У дослідженні FREED брали участь пацієнти віком ≥65 років із гіперурикемією (сироватковий рівень СК >7,0 але ≤9,0 мг/дл) з одним або більше чинником ризику церебральної, ниркової або СС-патології, а саме артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) від ≥30 до <60 мл/хв/1,73 м^2 упродовж 3 міс. до початку дослідження) і ССЗ, що виникло не пізніше ніж за 3 місяці до початку дослідження. Учасників рандомізували до двох груп: одна отримувала фебуксостат (початкова доза 10 мг/добу з поступовим збільшенням до 40 мг/добу), друга – не отримувала. Із дослідження виключено осіб, які мали злоякісні пухлини, активні подагричні тофуси, нефротичний синдром, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2, тяжку АГ, дисфункцію печінки або потребували гемодіалізу. Також до участі не допускали пацієнтів, які приймали будь-які пероральні антигіперурикемічні засоби (Kojima et al., 2017, 2019).

Верхню межу рівня СК у сироватці для учасників визначали на підставі того, що за показника >9,0 мг/дл ризик подагричного артриту становить ≥ 20% (Campion et al., 1987).

У групі, яка не отримували фебуксостат, пацієнти могли приймати алопуринол (100 мг перорально), якщо впродовж дослідження в них підвищувався рівень СК. Антигіперурикемічні засоби, крім фебуксостату й алопуринолу, під час дослідження пацієнтам вживати не дозволяли. Спостереження тривало 36 місяців.

Первинна кінцева точка була комбінованою та охоплювала: фатальні й нефатальні церебральні, ниркові та СС-події, а також смерть, не пов'язану із церебральними або кардіоренальними захворюваннями. Вторинна кінцева точка передбачала окремі церебральні, ниркові та СС-події, а вторинна жорстка кінцева точка – сукупність летальних випадків із будь-яких причин, цереброваскулярних захворювань або нефатальних коронарних подій. Також у post-hoc аналізі брали до уваги всі випадки смерті протягом досліджуваного періоду.

Серед учасників FREED ССЗ в анамнезі мали 21,9%, тобто 234 пацієнти. Із них 86 осіб перенесли інсульт, 90 – ІХС, 74 – СН і 25 – хвороби судин. Супутня медикаментозна терапія була подібною у групах фебуксостату та традиційної терапії. Жоден із пацієнтів не отримував колхіцин і/або канакінумаб на початку РКД, 7 пацієнтів приймали колхіцин під час дослідження через напад подагри (тривалість курсу – 3 дні). Середня доза фебуксостату становила 29,1 мг/добу (стандартне відхилення [СВ] 12,3) у кінцевій точці.

У групі традиційного лікування 27,7% пацієнтів отримували 100 мг алопуринолу. Пацієнти із ССЗ мали нижчий систолічний артеріальний тиск (АТ), вищий рівень гіперліпідемії та частіше історію куріння порівняно з пацієнтами без ССЗ. Також у пацієнтів із ССЗ фіксували вищий рівень N-термінального натрійуретичного пептиду, альбуміну сечі та білка сечі.

Клінічні результати

Частота подій була вищою серед пацієнтів із ССЗ, ніж у пацієнтів без ССЗ і в первинній кінцевій точці (34,2 проти 23,7% відповідно, p<0,001), і у вторинній жорсткій кінцевій точці (8,1 проти 3,6% відповідно; p=0,004), і щодо смертності через будь-які причини (8,5 проти 4,5% відповідно; p=0,022). Частота уражень нирок – найчастішої події у вторинній кінцевій точці – була подібною серед пацієнтів із ССЗ або без них (18,8 проти 18,2%; p=0,755).

Лікування фебуксостатом було пов'язане з нижчою частотою настання первинної кінцевої точки в пацієнтів із ССЗ (відношення ризиків [ВР] 0,601; p=0,026 з абсолютним зниженням ризику 9,1%), і стійкий ефект фебуксостату спостерігали в підгрупах пацієнтів із/без ССЗ (рис.).

Значне зниження частоти настання первинної кінцевої точки у групі, що отримувала фебуксостат, спостерігали в пацієнтів із ССЗ навіть після поправки щодо супутнього застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), бета-блокаторів, ацетилсаліцилової кислоти (АСК), статинів і діуретиків (ВР 0,556; p=0,012).

Жорстка кінцева точка наставала рідше у групі фебуксостату, ніж у групі традиційного лікування (6,1 проти 10,1%; ВР 0,555; p=0,223), хоча різниця не була статистично значущою (рис.).

У пацієнтів із ССЗ ушкодження нирок траплялося рідше серед тих, хто приймав фебуксостат, ніж у групі традиційного лікування (ВР 0,718), так само, як і смерть через будь-які причини (2,6 проти 14,3% відповідно; ВР 0,160; p=0,04), зі значною взаємодією між групами пацієнтів із/без ССЗ (рис.).

Щодо настання вторинної кінцевої точки, то для кожної складової ураження нирок найчастішою подією був розвиток мікроальбумінурії / слабкої протеїнурії.

Відповідно, у підгрупі із ССЗ 2 (1,7%) і 7 пацієнтів (5,9%) у групі фебуксостату і традиційного лікування померли через церебральну, ниркову або СС-патологію.

У пацієнтів без ССЗ рівень альбуміну в сечі був значно вищим у групі, яка не отримувала фебуксостат, зі значною взаємодією між підгрупами пацієнтів із/без ССЗ. Взаємодії між групами відносно рівня білка сечі не виявлено.

Обговорення

Пацієнтів із ССЗ розглядають як підгрупу високого ризику серед пацієнтів із гіперурикемією та/або подагрою. Дійсно, дослідження FAST виявило, що пацієнти з інфарктом міокарда, інсультом або гострим коронарним синдромом в анамнезі мали вищу частоту подій щодо комбінації інфаркту міокарда, інсульту або СС-смерті, ніж пацієнти без такого анамнезу (14,5-15,1% проти 6,4-7,85% відповідно) (Mackenzie et al., 2020).

У дослідженні CARES пацієнти з інфарктом міокарда або реваскуляризацією серця в анамнезі мали вищу частоту подій, пов'язаних із СС-смертю, інфарктом міокарда, інсультом або ургентною реваскуляризацією, ніж пацієнти без такого анамнезу (13,9-16,6% проти 7,5-8,1% відповідно) (White et al., 2018).

Частота розвитку ниркових порушень у дослідженні FREED у пацієнтів із/без ССЗ була подібною (18,8 проти 18,2% відповідно). Хоча відомо, що наявність ССЗ є чинником ризику розвитку ниркової недостатності, у цьому дослідженні частота інших подій, окрім альбумінурії, була дуже низькою, що могло призвести до подібної частоти подій у пацієнтів із/без ССЗ (Rangaswami et al., 2019).

Під час аналізу спостерігали достовірно нижчий ризик настання первинної кінцевої точки та смерті через будь-які причини в пацієнтів із ССЗ, які отримували фебуксостат, ніж у тих, хто не отримував препарат. Хоча достовірне зниження ризику настання первинної кінцевої точки фебуксостатом спостерігали лише в осіб із ССЗ (абсолютне зниження ризику 9,1%), фебуксостат суттєво знижував показники первинної кінцевої точки й у пацієнтів без ССЗ. Частота настання жорсткої кінцевої точки та більшості інших подій, що входили до вторинної кінцевої точки, зокрема ниркової недостатності в пацієнтів із ССЗ, була подібною в групах застосування фебуксостату і традиційної терапії.

Заслуговує на увагу той факт, що в підгрупі пацієнтів із ССЗ частота смерті через будь-які причини під час аналізу смертності була значно нижчою в групі фебуксостату, ніж у групі, яка не отримувала препарат. Крім того, спостерігали значну взаємодію між підгрупами осіб із/без ССЗ. Ці результати можуть свідчити на користь застосування фебуксостату порівняно зі стратегією лікування без фебуксостату в межах вторинної профілактики СС-подій. Фебуксостат може бути варіантом лікування неподагричної безсимптомної гіперурикемії, ускладненої ССЗ на кшталт кардіометаболічного синдрому високого ризику. При цьому рівні СК у сироватці крові, що підвищують ризик СС-подій, можуть бути нижчими, ніж ті, що їх використовують для діагностування гіперурикемії в клінічній практиці (Virdis et al., 2020; Maloberti et al., 2020).

У цьому дослідженні ниркова недостатність була найчастішою подією, але в пацієнтів без ССЗ у групі фебуксостату вона зустрічалася рідше, ніж у групі, яка не отримувала цей препарат. У кожному компоненті ниркової недостатності розвиток мікроальбумінурії / слабкої протеїнурії належав до найчастішої ниркової події. Крім того, у пацієнтів без ССЗ рівень альбуміну в сечі був значно нижчим у групі фебуксостату, ніж у групі традиційного лікування, і було виявлено значну взаємодію між підгрупами. Ці результати свідчать про те, що фебуксостат може бути корисним для пацієнтів із ранньою стадією ендотеліальної дисфункції, де мікроальбумінурія може відображати дисфункцію ендотелію судин і клубочків (Stehouwer et al., 2006). Отримані дані можуть узгоджуватися з результатами попереднього рандомізованого дослідження фебуксостату, яке виявило, що зниження ШКФ на ранніх стадіях ХХН було помірним (Kimura et al., 2018).

Втім, цей post-hoc аналіз має декілька обмежень. По-перше, через обмежену кількість пацієнтів у кожній субпопуляції із ССЗ (тобто з ІХС, СН, інсультом та ін.) був неможливий детальний аналіз впливу інгібіторів ксантиноксидази за кожного захворювання. По-друге, вихідні рівні альбуміну в сечі в пацієнтів із ССЗ вирізнялися між групами фебуксостату і традиційного лікування, що могло позначитись на результатах. По-третє, підгрупа, яка не отримувала фебуксостат, була гетерогенною, зокрема охоплювала пацієнтів, які отримували низькі дози алопуринолу, і тих, які не отримували лікування, нівелюючи ефекти фебуксостату.

		Група фебуксостату n/N (%)	Група традиційного лікування n/N (%)	Відношення ризиків (ВР)	95% довірчий інтервал (ДІ)	p	p для взаємодії
Первинна кінцева точка							
ССЗ	Так	34/115 (29,6%)	46/119 (38,7%)	0,601	(0,384-0,940)	0,026	0,227
	Ні	91/422 (21,6%)	107/414(25,8%)	0,825	(0,624-1,091)	0,177	
Вторинна жорстка кінцева точка							
ССЗ	Так	7/115 (6,1%)	12/119 (10,1%)	0,555	(0,215-1,432)	0,223	0,293
	Ні	16/422 (3,8%)	14/414 (3,4%)	1,091	(0,531-2,242)	0,812	
Ураження нирок							
ССЗ	Так	22/115 (19,1%)	22/119 (18,5%)	0,896	(0,495-1,619)	0,715	0,613
	Ні	65/422 (15,4%)	87/414 (21,0%)	0,718	(0,520-0,990)	0,044	
Смерть через будь-яку причину							
ССЗ	Так	3/115 (2,6%)	17/119 (14,3%)	0,160	(0,047-0,547)	0,04	0,007
	Ні	20/422 (4,7%)	18/414 (4,3%)	1,091	(0,577-2,062)	0,790	

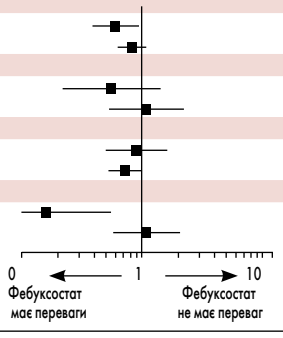


Рисунок. Частота настання первинної комбінованої кінцевої точки, вторинної жорсткої кінцевої точки, ураження нирок і смерті через будь-яку причину в групах фебуксостату і традиційного лікування відповідно до наявності або відсутності супутніх ССЗ у post-hoc аналізі даних дослідження FREED

Адаптовано за M. Konishi et al., 2022.

Висновки

На підставі post-hoc аналізу даних дослідження FREED можна зробити такі висновки:

1. Пацієнти з гіперурикемією та ССЗ мали підвищений ризик настання первинної кінцевої точки, вторинної жорсткої кінцевої точки та смерті через будь-які причини.
2. У пацієнтів із ССЗ показники первинної кінцевої точки та смерті через будь-які причини були значно нижчими у групі застосування фебуксостату, ніж у тій, яка отримувала традиційне лікування.
3. У пацієнтів без ССЗ рівень альбуміну в сечі був нижчим у групі фебуксостату, ніж у тій, яка отримувала традиційне лікування.

Отримані дані свідчать про те, що фебуксостат у межах вторинної профілактики знижує ризик комбінації церебральних, і ниркових СС-подій та смерті через будь-яку причину в пацієнтів із безсимптомною гіперурикемією без подагри. Результати представленого дослідження можуть мати кілька клінічних наслідків. Зокрема, призначення фебуксостату пацієнтам із гіперурикемією та супутніми ССЗ зменшує рівень СК у сироватці, а отже, може мати сприятливий вплив на частоту кардіоренальних подій та смерті через будь-яку причину порівняно зі стратегіями лікування без фебуксостату.

Підготувала ***Тетяна Ткаченко***

Застосування вакцин проти COVID-19 і можливі побічні ефекти з боку імунної системи: новий виклик для ревматологів

Серія клінічних випадків

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) є основною проблемою охорони здоров'я з грудня 2019 року. Вона зумовила нагальну потребу в запобіганні коронавірусній інфекції (SARS-CoV-2), супроводжуваній тяжким гострим респіраторним синдромом, а також пов'язаним із нею захворюваністю й смертністю. Ефективність і безпека наявних натепер вакцин доведено в клінічних дослідженнях. Проте через коротку тривалість випробувань і терміновість початку вакцинації у всьому світі зареєстровано несприятливі події у форматі реальних даних, як-от спалахи імуноопосередкованих захворювань або нові запальні захворювання після введення вакцин. Пропонуємо до вашої уваги огляд трьох клінічних випадків запального артриту, спричиненого введенням вакцини BNT162b2 проти COVID-19, опис яких здійснили V. Nahra et al. у статті «A case series on the COVID-19 vaccines and possible immune-related adverse events: a new challenge for the rheumatologists» видання Cureus (2022 Sep. 27; 14 (9): e29660).

Наріжним каменем у боротьбі з COVID-19 стала нагальна потреба у запобіганні тяжкому перебігу гострого респіраторного синдрому, спричиненого інфекцією SARS-CoV-2, та пов'язаній із ним захворюваності й смертності. Серед наявних натепер вакцин, призначених для запобігання інфекції, тозинамеран (BNT162b2; виробник BioNTech-Pfizer) є нуклеозид-модифікованою вакциною інформаційної РНК (мРНК), що кодує спайковий (S-)протеїн вірусу SARS-CoV-2 (Mascellino et al., 2021). Його ефективність і безпеку доведено у клінічних дослідженнях. Проте, зважаючи на коротку тривалість випробувань і терміновість початку вакцинації в усьому світі, повідомлялося про багато побічних ефектів у форматі реальних даних. Зокрема, у багатьох країнах (США, Велика Британія, Італія, Ізраїль тощо) повідомлялося про спалахи імуноопосередкованих захворювань або нові запальні захворювання після введення вакцини. Після застосування мРНК-вакцин надходили повідомлення про нові ознаки ревматичної поліміалгії (РПМ), ревматоїдного артриту (РА) або запального артриту (ЗА), а також про загострення вже наявного автоімунного ревматичного захворювання.

V. Nahra et al. описали три випадки спалаху ЗА після застосування нещодавно розробленої вакцини BNT162b2, яка на момент створення публікації була доступна для громадськості лише протягом півтора року.

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1: первинно виявлений минущий запальний артрит, асоційований із вакцинацією проти COVID-19

До лікаря звернувся 71-річний чоловік європеоїдної раси з інсультом, аневризмою головного мозку, судомами та дисліпідемією в анамнезі з основною скаргою на загальну слабкість і дифузний біль у суглобах, які почалися через день після отримання другої дози вакцини проти COVID-19 BioNTech-Pfizer і тривали вже десять днів. Симптоми поступово погіршувалися, аж до того, що пацієнт не зміг ходити. Він заперечував наявність в анамнезі артриту, увеїту, інфекцій, що передаються статевим шляхом, болю в п'яті або псоріазу.

За фізикального обстеження активного синовіту не виявлено, а дані неврологічного обстеження, зокрема щодо м'язового тонусу й сили, відповідали нормі. Водночас диференційна діагностика охоплювала інфекційний і неінфекційний запальний процес після вакцинації проти COVID-19. Під час перебування в лікарні пацієнта обстежили інфекціоніст, невролог і ревматолог. До обстеження залучали лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, бактеріологічний посів крові, рентген грудної клітки, аналіз сечі та тестування на COVID-19 методом полімеразної ланцюгової реакції). Усі отримані результати були негативними або в межах норми. Вміст С-реактивного білка (СРБ) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) були підвищені – 125 мг/л і 89 мм/год відповідно, що свідчило про наявність запального процесу (табл. 1).

Ревматологічні показники охоплювали негативний результат щодо ревматоїдного фактора (РФ) та антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (ЦЦП), тоді як результат щодо антинуклеарних антитіл був позитивним із титром 1:160, проте решта аналізів панелі екстрагованого ядерного антигену мали негативні значення. Рівень тиреотропного гормону був у нормі. Пацієнт отримав курс лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) через можливу гостру запальну реакцію з розвитком ЗА внаслідок отримання вакцини Pfizer і був виписаний додому.

Спочатку спостерігалася відповідь на НПЗП, але після припинення їх приймання симптоми повернулися. Через два тижні після виписки з лікарні пацієнта оглянув лікар первинної медичної допомоги. На той час у чоловіка лишилися ті самі ознаки загальної слабкості та поліартралгії. За призначенням лікаря пацієнт почав приймати преднізон (20 мг) перорально щодня протягом двох тижнів; спостерігалася хороша реакція та зникнення симптомів. Проте після скасування преднізону симптоми знову посилилися.

Через кілька тижнів пацієнта оглянув ревматолог під час амбулаторної консультації з приводу постійних симптомів загальної слабкості та дифузного болю в суглобах. Він скаржився на біль у всіх суглобах і ранкову скутість, яка тривала кілька хвилин, а також повідомив про двобічний набряк рук. Під час медичного обстеження у пацієнта зафіксовано двобічний набряк кистей із болючістю та припухлістю правих четвертого та п'ятого п'ястно-фалангових суглобів, без інших ознак активного синовіту. Робочим діагнозом був первинно виявлений ЗА, пов'язаний із застосуванням вакцини. Було повторено лабораторні дослідження, зокрема ШОЕ та вміст СРБ. Пацієнту запропоновано триваліший курс преднізону зі зменшенням дозування протягом двох місяців.

Через два тижні після того, як чоловік завершив терапію преднізоном, симптоми вщухли. Спостерігалася тенденція до зниження значень маркерів запалення: останній рівень ШОЕ становив 17 мм/год, а вміст СРБ – 23,6 мг/л. Було прийнято рішення про скасування стероїдів та імуносупресивних препаратів.

Зважаючи на симптоми, дані фізикального огляду, підвищені показники маркерів запалення та реакції на терапію стероїдами, було зроблено висновок про те, що в пацієнта розвинувся ЗА, ймовірно, спровокований імунною відповіддю на вакцину Pfizer проти COVID-19, хоча з часом його симптоми ослабли.

Клінічний випадок 2: первинно виявлений ревматоїдний артрит, асоційований із вакцинацією проти COVID-19

До клініки первинної медичної допомоги з приводу поліартралгії звернувся 74-річний чоловік з анамнезом обструктивного апное уві сні, депресією, ідіопатичним легеневим фіброзом, який приймав нінтеданіб (150 мг двічі на добу), зазнавав впливу азбесту, страждав на артеріальну гіпертензію та подагру. Незадовго до того він отримав дві дози мРНК-вакцини Pfizer-BioNTech проти SARS-CoV-2. Першу та другу дози вакцини ввели у січні та лютому 2021 р. відповідно. Через десять днів після отримання першої дози пацієнт повідомив про двобічний біль у стегнах і плечах, асоційований із 15-хвилинною ранковою скутістю, а також біль у великому пальці лівої руки. Також у нього з'явився висип у ділянках кількох суглобів (на лівій щиколотці, правому коліні та правому зап'ясті). Хворий повідомив, що висип був мігрувальним, сверблячим і папульозним. Консультація дерматолога відбулася в лютому, перед отриманням другої дози вакцини проти COVID-19. У хворого діагностували реакцію, схожу на сироваткову хворобу, і йому було призначено лікування антигістамінними препаратами та стероїдами у формі кремів для усунення симптомів висипу. Його також скерували до інфекціоніста, який рекомендував введення другої дози, оскільки у пацієнта не було анафілактичної чи тяжкої реакції на вакцину.

Пацієнт повідомив про такий самий біль у суглобах і після отримання другої дози, тому звернувся до ревматологічної амбулаторії наприкінці лютого. За фізикального обстеження у чоловіка було виявлено чутливість під час пальпації першого зап'ястно-п'ясткового суглоба з позитивним тестом ротації та чутливість за пальпації правого акроміально-ключичного суглоба з дещо обмеженим діапазоном рухів. На момент огляду висипу не було. Пацієнтові виконали повне ревматологічне обстеження (табл. 2)

На початку березня у пацієнта відновився сверблячий висип, пацієнт скаржився на слабкість м'язів стегон і плечей. Він почав ходити з тростиною, кілька разів падав, гуляючи навколо будинку, не міг нахилитися, було важко піднятися із сидячого положення та підняти руки над головою. Біль і скутість посилювалися вранці та вночі, але зменшувалися вдень і після приймання ібупрофену. Із цими симптомами він звернувся до відділення невідкладної допомоги, і йому зробили внутрішньом'язову ін'єкцію кеторолаку, яка полегшила більшість симптомів. Того самого дня пацієнт звернувся до свого ревматолога, маючи лише кілька готових результатів аналізів. Вміст СРБ становив 15 мг/л, а ревматоїдного фактора – 24 МО/мл (низькопозитивний). Спочатку чоловікові поставили діагноз РПМ, без будь-яких симптомів або ознак гігантоклітинного артеріїту і призначили преднізон (по 20 мг перорально щодня з повільним зниженням дозування).

Наступний огляд відбувся в клініці наприкінці березня (через два тижні після початку приймання стероїду). За даними фізикального обстеження, результат

Продовження на наст. стор.

Таблиця 1. **Клінічні характеристики пацієнта 1**

Показник	Дата проведення аналізу		
	24.04.2021	26.07.2021	20.09.2021
Антинуклеарні антитіла	1:160 гомогенне забарвлення	Результат негативний	
Екстрагований ядерний антиген (панель)	Результат негативний		
Ревматоїдний фактор (МО/мл)	Результат негативний	11	
Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (МО/мл)	6	<1	
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	89	46	17
С-реактивний білок (мг/л)	125	108	23,6
Креатинфосфокіназа (МО/л)	47	35	
Міозит (розширена панель)		Результат негативний	
Гемоглобін (г/л)		118	
Тромбоцити (тис./мм³)		409	
Альбумін (г/л)		38	
Електроміографія		Результат у межах норми	

Адаптовано за V. Nahra et al., 2022

Початок на попередній стор.

оцінювання моторики становив 5/5 у всіх кінцівках. Пацієнт повідомив про поліпшення стану при дозі 20 мг преднізону, але симптоми знову з'явилися, коли дозування препарату знизили до 15 мг. Хворий скаржився на сильніший біль і скутість, які тривали по дві години вранці, докучала рухова слабкість.

Дозування преднізону було збільшено до 30 мг, поки очікували на результати аналізів. Цього ж дня пацієнт знову звернувся до того самого відділення невідкладної допомоги зі скаргою на кашель, який тривав упродовж п'яти днів і не зменшувався за приймання азитроміцину. Було поставлено діагноз «пневмоніт легкого ступеня» й призначено курс левофлоксацину (лікування в амбулаторних умовах).

Пацієнт поступово почав зменшувати дозування стероїду після того, як симптоми полегшилися і вміст СРБ знизився. Однак щоразу, коли він намагався зменшити дозу преднізону до <10 мг, симптоми поверталися і він відновлював добову дозу до 10 мг. У червні симптоми зникли, що асоціювалося з нормалізацією показників маркерів запалення: вміст СРБ 5 мг/л і ШОЕ 4 мм/год.

Упродовж наступних двох місяців пацієнт намагався ще більше знизити дозу преднізону відповідно до вказівок лікаря, але симптоми з'являлися знову, коли добову дозу преднізону знизили до <10 мг. На початку вересня у чоловіка розвинувся артрит правого променево-зап'ясткового та кількох п'ястно-фалангових суглобів. Він відчував скутість і біль уранці, які зменшувалися протягом дня та після приймання НПЗП, мав значні труднощі з повсякденною діяльністю. Через шість місяців після його первинного звернення повторне лабораторне дослідження продемонструвало високопозитивний результат щодо ревматоїдного фактора (74 МО/мл).

Отже, клінічна оцінка на той момент підтвердила наявність РА, і було розпочато лікування препаратом зі стероїд-зберігальним ефектом. Пацієнт мав легеневе захворювання в анамнезі, тож метотрексат не був препаратом вибору, йому призначено лефлуномід, який він почав приймати після отримання негативних результатів квантіферонового тесту на латентну форму туберкулбозу (Quantiferon®) і вірусологічних обстежень на гепатит.

Клінічний випадок 3: раптове загострення запального артриту, асоційоване з вакцинацією проти COVID-19

Пацієнт – 76-річний чоловік з анамнезом серопозитивного РА (аналіз на ревматоїдний фактор позитивний), інтерстиціальним захворюванням легень зі стабільними результатами комп'ютерної томографії грудної клітки протягом п'яти років, показниками легеневої функції, які відповідали нормі, курець у минулому, перехворів на COVID-19 у легкій формі; 29 грудня 2020 року звернувся зі скаргами на кашель, втому та рідкі випорожнення; симптоми зменшилися без госпіталізації. Чоловік отримував лікування з приводу РА – метотрексат (25 мг підшкірно щотижня); гідроксихлорохін (200 мг двічі на добу); абатацепт (1000 мг внутрішньовенно що чотири тижні); під час останньої інфузії абатацепту виявлено належне контролювання захворювання (індекс активності РА з урахуванням вмісту СРБ [DAS-28-CRP] становив 2,46, що відповідає ремісії). Пацієнту було рекомендовано тимчасово припиняти приймання метотрексату протягом двох тижнів після отримання кожної дози вакцини проти COVID-19 для забезпечення можливості створення оптимальної імунної відповіді (настанову Американської колегії ревматологів [ACR] щодо відстрочки приймання абатацепту на той момент ще не було опубліковано). Пацієнт був збентежений інструкціями, наданими щодо приймання метотрексату, але зрештою зробив перерву на три тижні після отримання першої дози вакцини. Під час візиту для запланованої інфузії абатацепту він повідомив, що через кілька днів після ведення першої дози мРНК-вакцини Pfizer-BioNTech проти SARS-CoV-2 (на початку лютого 2021 року) відчув двобічний запальний біль у плечі, що супроводжувався скутістю. На той момент індекс DAS-28-CRP становив 4,16, що відповідає помірній активності захворювання. Через п'ять днів після інфузії абатацепту пацієнт отримав другу дозу вакцини і знову припинив приймання метотрексату на два тижні.

Під час наступної інфузії абатацепту в березні він повідомив про біль у плечах, міжфалангових, п'ястно-фалангових і променево-зап'ясткових суглобах, який супроводжувався набряком і ранковою скутістю. Індекс DAS-28-CRP становив 4,52, що відповідає помірній активності захворювання. Йому призначено курс лікування стероїдом, після зменшення дозування якого спостерігалося полегшення симптомів.

У квітні, після завершення періоду зменшення дозування стероїду та під час інфузії абатацепту, пацієнт повідомив про зменшення на 75% симптомів із боку суглобів, але він усе ще мав ранкову скутість упродовж 15-20 хвилин. Індекс DAS-28-CRP становив 5,53, що відповідало високій активності РА. Під час інфузії абатацепту в травні симптоми зменшилися, але у хворого було підвищення вмісту маркерів запалення, а DAS-28-CRP становив 3,45, що відповідало помірній активності захворювання. Загострення РА могло бути пов'язане з ефектом тимчасового скасування метотрексату після отримання кожної дози вакцини проти COVID-19, а не самою цією вакциною проти COVID-19 чи зниженням ефективності абатацепту. Було прийнято рішення продовжити поточний режим лікування, додавши короткий курс преднізону, і контролювати реакцію пацієнта на терапію після відновлення приймання метотрексату.

Під час наступних трьох інфузій абатацепту (у червні, липні й серпні) в пацієнта спостерігалося клінічне поліпшення стану (на 85%) із нормалізацією показників маркерів запалення. Зокрема, значення індексу DAS-28-CRP 2,64 і 2,78 свідчили про низьку активність захворювання; а DAS-28-CRP 3,58 – про помірну активність РА (табл. 3).

У вересні (під час інфузії абатацепту) пацієнт повідомив про два-три загострення РА за попередні три тижні, супроводжувані болем у зап'ястях і плечах, а також набряком і ранковою скутістю протягом двох годин, що було гіршим за всі його попередні симптоми. Щоб полегшити біль, йому знадобилися тричі вдома приймати дози преднізону. Фізикальний огляд виявив, що у чоловіка знову з'явився висип. На той час його РА не контролювався, тому пацієнта перевели на терапію тофацитинібом (5 мг двічі на добу). Для оцінювання висипу пацієнт звернувся за консультацією до дерматолога. Висип почав з'являтися на стопах і поширився на ноги, тулуб, ділянку сідниць і руки, не охоплюючи обличчя, долоні й підошви. Фізикальне обстеження продемонструвало, що еритематозні плями об'єднуються в ділянки з прилеглими білими лусочками.

Було виявлено ретикулярну еритему на стегнах і спині, а також рожеві бляшки з лусочками на пенісі та сідничній щілині. Також пацієнт мав нечітко виражену еритему та ерозії з V-подібним розподілом на шиї. Диференційними діагнозами, за даними дерматології, були псоріаз або дерматоміозит. Дерматолог виконав дві пункційні біопсії: одну з лівої середньої ділянки спини, другу – з лівого плеча.

Результати патологічного дослідження

Ліва середня ділянка спини: спонгіозний і межовий дерматит, імовірно, медикаментозне висипання або вірусна екзантема.

Ліве плече: псоріазоподібний і спонгіозний дерматит, який спостерігається при медикаментозному висипанні, вірусній екзантемі або алергічному контактному дерматиті. Хоча діагноз «псоріаз» менш імовірний, не можна виключити наявність еритродермічного псоріазу.

У вересні пацієнт почав приймати тофацитиніб. Наприкінці жовтня він звернувся до клініки для обстеження. Те, що він заперечував наявність будь-якого болю в суглобах, набряку або ранкової скутості, а також індекс DAS-28-CRP 1,87 свідчили про ремісію захворювання.

Попередня терапія імуносупресорами

Інфліксимаб: із травня до листопада 2008 р., приймання було припинено через втрату ефективності.

Адалімумаб: із квітня до липня 2009 р., приймання було припинено через неефективність.

Ритуксимаб: із вересня 2009 р. до травня 2010 р., приймання було припинено через неефективність.

Абатацепт: із серпня 2010 р. до вересня 2021 р., по 1000 мг внутрішньовенно що чотири тижні; приймання припинено через втрату ефективності.

Обговорення

Метою публікації V. Nahra et al. було обговорення випадку загострення РА під час серії вакцинацій проти COVID-19 та двох випадків первиннно виявленого ЗА, один минущий і один із тривалим перебігом, що потребував тривалого медикаментозного лікування. ЗА можна класифікувати на багато підвидів, одним із яких є РА; усі вони зумовлюють біль у суглобах, набряк, болісну чутливість і ранкову скутість (Baimukhamedov et al., 2021). Артрит може бути як окремим захворюванням, так і частиною системного захворювання з іншими ознаками. До того ж ЗА може мати різну етіологію, зокрема інфекційну й неінфекційну. Прикладами неінфекційного ЗА є мікрокристалічна артропатія, РА, серонегативні спондилоартропатії та артрит, асоційований із захворюваннями сполучної тканини. Деякі випадки починаються як недиференційований ЗА, який згодом може розвинутися у чітко

Таблиця 2. **Клінічні характеристики пацієнта 2**

Показник	Дата проведення аналізу					
	18.02.2021	05.03.2021	31.03.2021	14.04.2021	03.06.2021	03.09.2021
Антинуклеарні антитіла	1:320 гомогенне забарвлення	Результат негативний				
Екстрагований ядерний антиген (панель)	Результат негативний					
Ревматоїдний фактор (МО/мл)	24	11				74
Антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (МО/мл)		<1,5				
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	6		14		4	32
С-реактивний білок (мг/л)	15,4	27,2	55,9	10,5	5	35
С3 компонент комплементу (г/л)		1,23				
С4 компонент комплементу (г/л)		0,21				
Гемоглобін (г/л)	158		146		147	149
Тромбоцити (тис./мм^3)	236		253		208	239
Альбумін (г/л)			35	36		
Креатинфосфокіназа (МО/л)			67			
Лактатдегідрогеназа (МО/л)			258			
Сечова кислота (мг/л)	36					36

Адаптовано за V. Nahra et al., 2022.

Таблиця 3. **Клінічні маркери активності ревматоїдного артриту в пацієнта 3**

Дата	DAS-28-CRP	Швидкість осідання еритроцитів (мм/год)	С-реактивний білок, мг/л	Гемоглобін (г/л)	Тромбоцити (тис./мм^3)	Альбумін (г/л)
Січень	2,46	18	15,9	133	157	32
Лютий	4,16	34	11,8	137	144	35
Березень	4,52	23	8	136	142	35
Квітень	5,53	24	29	133	142	32
Травень	3,45	34	26	136	163	33
Червень	2,64	19	7,7	133	135	34
Липень	2,78	29	11	138	148	35
Серпень	3,58	30	7,9	129	135	35
Вересень		25		139	162	37
Жовтень	1,8	5	1,8	136	177	37

Примітка. DAS-28-CRP – індекс активності РА з урахуванням вмісту СРБ.
Адаптовано за V. Nahra et al., 2022.

визначене системне захворювання, як-от РА, а деякі так і лишаються випадками недиференційованого ЗА.

Відомо, що за таких різновидів ЗА, як РА, різні цитокіни, як-от інтерлейкін (ІЛ-)1, ІЛ-6, ІЛ-8 і фактор некрозу пухлини α (ФНП-α), спричиняють запалення та автоімунну відповідь, що призводить до руйнування суглобів (Deane and Holers, 2021).

Макрофаги та лімфоцити виробляють прозапальні цитокіни та хемокіни, як-от ФНП-α і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (ГМ-КСФ) у синовіальній оболонці. Дендритні клітини презентують антигени Т-клітинам, наявним у синовіальній оболонці. Для активації Т-клітин потрібні два сигнали. Перший – презентація антигена Т-клітинному рецептору, другий – ко-стимулювальна передача сигналу між кластером диференціювання (CD80-86) на дендритних клітинах і CD28 на Т-клітинах. Коли останні активуються, вони починають проліферувати та секретувати додаткові цитокіни, як-от ІЛ-2, інтерферон-γ (ІФН-γ), ФНП-α та ІЛ-4. Саме під дією цих Т-клітинних цитокінів активуються додаткові клітини. Активація В-клітин відбувається через взаємодію з Т-клітинами з подальшою диференціацією в антитілоутворювальні плазмацити. Ці запальні клітини опосередковують імунну відповідь у генетично сприйнятливих осіб, що спричиняє розвиток РА.

В описаному клінічному випадку 1 у пацієнта розвинувся ЗА після того, як він отримав вакцинацію проти COVID-19. Чоловік мав хорошу клінічну відповідь на терапію стероїдом, але після припинення двотижневого курсу розвинулося загострення. Було очевидно, що пацієнт потребує тривалого періоду зменшення дозування стероїду, що зрештою допомогло вилікувати його від артриту. Жодного стероїд-зберігального препарату не знадобилося; зрештою, через кілька місяців приймання стероїду припинили, і симптоми зникли. Цей випадок демонструє, що після вакцинації проти COVID-19 може розвинутися тимчасовий ЗА, лікування якого потребує лише короткого курсу стероїду (без потреби у звичайних протиревматичних препаратах, які модифікують хворобу – cDMARD), що має хороший клінічний результат.

РПМ – це автозапальний стан, якому клінічно притаманні больові відчуття у плечах, тазостегновому поясі та шиї, пов'язані з ранковою скутістю, що може тривати від 45 хвилин до годин, із феноменом, відомим як «гелеутворення». Також можуть спостерігатися системні ознаки, як-от нездужання, гарячка, депресія, втрата маси тіла та анорексія. Це може бути пов'язано з гігантоклітинним артеріїтом у 5-30% випадків; два розлади можуть мати різні симптоми спільного патологічного процесу (Floris et al., 2018). Причина РПМ невідома; деякі автори припускають, що до її розвитку залучені екологічні інфекційні тригери, як-от віруси, але результати досліджень мали суперечливий характер.

За даними лабораторних дослідженьможна схилитися до переважної ролі у розвитку РПМ вродженої імунної відповіді. У підгрупах Т-клітин CD4+, що циркулюють, кількість Т-хелперів 17 збільшується, а регуляторних Т-клітин – знижується. Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 підвищений у периферичній крові пацієнтів із РПМ; вважається, що він відповідальний за системнісимптоми, а також підвищені рівні маркерів запалення, як-от ШОЕ та вміст СРБ. Подальшими патобіологічними даними на підтвердження ключової ролі вродженого імунітету в патогенезі РПМ є підвищення експресії toll-подібних рецепторів TLR-7 і TLR-9 у моноцитах периферичної крові та активне залучення Т-хелперів 17 (Acharya and Musa, 2021).

У клінічному випадку 2 в пацієнта спочатку були симптоми, що вказують на РПМ після вакцинації: переважно біль у стегнах і плечовому поясі, скутість і негативна серологія щодо автоімунного захворювання. Спочатку чоловік добре відреагував на лікування стероїдом, але при дозах преднізону <10 мг стався рецидив. Через кілька місяців після первинного звернення у пацієнта розвинувся периферичний артрит, що свідчить про наявність РА. Подальше лабораторне дослідження підтвердило значне підвищення показника ревматоїдного фактора; циклічного цитрулінового пептиду на той момент не було виявлено. Клінічна картина повільно трансформувалася від ознак РПМ, характерних для ЗА, до тривалого автоімунного захворювання, що свідчить про серопозитивний РА. Зрештою, пацієнту знадобилася терапія cDMARD лефлуномідом, щоб контролювати перебіг артриту з хорошою клінічною відповіддю.

Згідно з теорією провокування автозапальних / автоімунних захворювань, вакцини та віруси причетні до їх розвитку, що підтверджують результати численних досліджень. Нова мРНК-вмісна вакцина проти COVID-19 викликає відповідь Т-хелперів 1 після введення першої дози, при цьому 0,05% Т-клітин CD4+, що циркулюють, секретують ФНП-α та/або ІЛ-2 після стимуляції *in vitro* пептидами S-протеїну (Sadarangani et al., 2021).

Також вона може стимулювати вроджений імунітет через ендозольні та цитоплазматичні рецептори нуклеїнових кислот, як-от toll-подібні рецептори, особливо TLR-7 і TLR-9. Стимуляція цих рецепторів призведе до транскрипції та трансляції багатьох запальних молекул, як-от ІЛ-6, ІФН-α, ФНП-α та ІЛ-27. Ці цитокіни відповідають за безліч запальних станів, зокрема РА, за якого вони спричиняють запалення синовіальної оболонки й руйнування суглобів. Підтверджено, що для периферичних мононуклеарів крові пацієнтів із РПМ притаманна підвищена експресія TLR-7 і TLR-9. Стимуляція цих рецепторів, а також подальша стимуляція вищезазначених запальних цитокінів може бути одним із можливих механізмів, пов'язаних із клінічними ознаками РПМ або РА/ЗА через кілька днів після введення вакцини.

У фаховій літературі описано випадки розвитку автозапальних або автоімунних захворювань, зокрема РПМ і РА, а також їх загострень після грипу, кору, паротиту, краснухи; вакцинацій проти гепатиту та дифтерії, правця, кашлюка (Liozon et al., 2021). Опубліковано аналіз понад 500 випадків цих захворювань у Великій Британії, Італії, Ізраїлі, Іспанії тощо (Watad et al., 2019). Було зареєстровано чотири випадки РПМ і 10 випадків РА після вакцинацій проти грипу. Згідно з наявною гіпотезою, вакцинацію із цими випадками пов'язує автоімунний / запальний синдром, індукований ад'ювантами (AS3A), також відомий як синдром Шенфельда, про який повідомляли багато науковців (понад 4400 задокументованих випадків в усьому світі), проте інші цю гіпотезу спростовували. Імовірно, що ад'юванти та сполуки з ад'ювантними властивостями в нових мРНК-вакцинах (наприклад, речовини на основі солі алюмінію або рідкий парафін, силіконовий гель, акриламіди, гіалуронова кислота, метакрилат тощо), подібні до таких у складі вакцин проти грипу та інших вакцин, можуть індукувати ці захворювання (Liang et al., 2020). Пацієнти, випадки яких описали V. Nahra et al., відповідають двом основним критеріям синдрому; для діагностування AS3A мають бути наявними принаймні два основні або один основний і два другорядні критерії (Watad et al., 2017).

Пропоновані критерії для діагностування синдрому AS3A

Основні критерії

1. Вплив зовнішнього подразника (інфекція, вакцина, силікон, ад'ювант) до появи клінічних ознак.
2. Поява «типових» клінічних симптомів, як-от міалгія, міозит або м'язова слабкість; артралгія та/або артрит; хронічна втома, неповноцінний сон або порушення сну; неврологічні ознаки (особливо пов'язані з демієлінізацією); когнітивні порушення і втрата пам'яті; лихоманка і сухість у роті.
3. Видалення збудника супроводжується поліпшенням стану.
4. Типові результати біопсії уражених органів.

Другорядні критерії

1. Наявність автоантитіл або антитіл проти підозрюваного ад'юванту.
2. Інші клінічні ознаки, наприклад синдром подразненого кишківника.
3. Наявність специфічного людського лейкоцитарного антигену (HLA), тобто HLA DRB1, HLA DQB1.
4. Розвиток автоімунного захворювання, тобто розсіяного та системного склерозу.

З огляду на те, що вакцини проти COVID-19 доступні лише віднедавна, задокументованих поствакцинальних випадків розвитку нових або загострень наявних автоімунних / автозапальних захворювань було небагато. V. Nahra et al. зазначають, що натрапили на одне повідомлення про новий випадок РПМ після введення вакцини проти COVID-19, причому симптоми розвинулися лише за кілька днів після ін'єкції, а клінічне поліпшення спостерігалося після короткого курсу лікування стероїдами (Manzo et al., 2021). У публікації результатів багатоцентрового дослідження є повідомлення про 27 випадків загострень імуноопосередкованих захворювань або розвитку нових захворювань у суб'єктів після вакцинації мРНК- / ДНК-вмісними вакцинами проти інфекції SARS-CoV-2 у США, Канаді, Великій Британії та Ізраїлі (Watad et al., 2021). Також повідомлялося про один випадок загострення РПМ через сім днів після отримання першої дози вакцини, про один випадок розвитку РПМ через три дні після отримання першої дози та про п'ять випадків загострень РА (один – через сім днів після отримання другої дози, один – на третій день після другої дози, один – через чотири дні після другої дози, один – через 25 днів і ще один – через два дні після першої дози).

У межах дослідження, проведеного в центрі, де працюють V. Nahra et al., із 60 пацієнтами, які страждають на РА та приймають активні імунодепресанти, зв'язалися телефоном після отримання вакцини Pfizer проти COVID-19, щоб оцінити розвиток побічних ефектів або загострення РА (COVID-19 vaccination experience in patients with rheumatoid arthritis treated at the Cleveland VA medical center, 2021). Серед усіх пацієнтів лише один, який мав активне захворювання, повідомив про його загострення після вакцинації. Решта повідомили переважно про біль у місці ін'єкції, втому, головний біль і артралгію впродовж кількох днів, які минули спонтанно. Про серйозні побічні ефекти не йшлося.

У клінічному випадку 3 в пацієнта вже було діагностоване автоімунне захворювання (РА). Після вакцинації пацієнта проти COVID-19 перебіг РА, який раніше добре контролювався абатацептом, погіршився, і він неодноразово потребував стероїдної терапії, щоб контролювати загострення. Згодом симптоми зберігалися, а показники маркерів запалення лишалися підвищеними, що потребувало переходу на інший препарат через вторинну недостатність абатацепту. Пацієнта перевели на терапію тофацитинібом, а подальші спостереження засвідчили ремісію захворювання. Клінічна картина цього випадку складніша, оскільки причина, яка фактично призвела до втрати відповіді на абатацепт, не є очевидною.

Автори висунули три припущення:

1. Погіршення перебігу РА пов'язане з вакцинацією.
2. Погіршення перебігу РА пов'язане з ефектом переривання приймання метотрексату (хоча це не пояснює тривалі ознаки РА після відновлення приймання метотрексату протягом місяців після вакцинації).
3. Можливо, воно пов'язане з прийманням абатацепту, неефективність якого, за збігом, виявилася після вакцинації.

Важко визначити, що саме спричинило такий результат при застосуванні абатацепту, тому важливо розглянути всі можливі причини, які зумовлюють необхідність адаптації терапії або її модифікації на індивідуальному рівні.

V. Nahra et al. наголошують, що відслідковування моментів часу, коли в пацієнтів розвинувся РА / загострення вже наявного РА, ЗА або РПМ (через кілька днів після введення вакцини проти COVID-19), на додаток до наявних на сьогодні задокументованих доказів подібних випадків після отримання мРНК-вмісної вакцини, а також визначення зв'язку між механізмом дії вакцин і патогенезом цих захворювань допоможе сформулювати гіпотези про причинно-наслідковий зв'язок між вакцинацією та «запуском» цих захворювань.

Висновки

На думку авторів, описані клінічні випадки підтверджують, що слід брати до уваги під час лікування пацієнтів з автоімунними захворюваннями, які отримують серії вакцин проти COVID-19, та під час оцінювання нових випадків ЗА. По-перше, кожен пацієнт з автоімунним захворюванням має теоретичний (низький) ризик загострення захворювання через: 1) імуноактивувальні аспекти самої вакцини; 2) перерву в прийманні імуносупресивних препаратів, яка потрібна для контролю реакції на вакцину; 3) природний перебіг автоімунного захворювання, яке періодично загострюється. Тривале лікування в третьому випадку не зазнає негативного впливу, тому, хоча загострення автоімунного захворювання частково може бути пов'язане з вакцинацією, ризик впливу вакцини не пов'язаний із довгостроковим ускладненням.

У другому клінічному випадку тимчасове запальне захворювання, що виникло вперше, є потенційно небезпечним для життя ускладненням при введенні імуногенних вакцин. Про це повідомлялося в контексті застосування багатьох вакцин і, ймовірно, це стосується вакцин проти COVID-19. Власне, одна з гіпотез полягає в тому, що є багато чинників навколишнього середовища, які спричиняють автоімунні захворювання, і введення вакцин, зокрема й проти COVID-19, є одним із них. Хоча рідкість цього явища в умовах вакцинації понад половини населення США свідчить, що користь вакцинації з погляду захисту від захворювання на COVID-19 та смерті від нього набагато переважує ризик цієї події.

Підготувала ***Наталія Купко***

Лікування дисліпідемій і зниження ризику серцево-судинних захворювань: роль розувастатину

Протягом останніх десятиліть зусилля з лікування або профілактики чинників ризику смертності, пов'язаної із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), суттєво знизили її рівень. Зокрема, інгібітори 3-гідроксил-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), або статини, стали переважною стратегією для профілактики та лікування ССЗ, і лишаються сьогодні одними з найпоширеніших ліків у світі (Byrne et al., 2019).

Статини в сучасних рекомендаціях

Затримка в артеріальній стінці ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів, що містять аполіпопротеїн В (apoB), є ключовою подією в індукції атерогенезу. Статини відіграють важливу роль у лікуванні гіперхолестеринемії, знижуючи рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) (Tokgözoglu and Zamorano, 2020). За наявності в пацієнта дуже високого ризику, за сучасними настановами Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського атеросклеротичного товариства (EAS), рекомендовано жорсткі цілі гіполіпідемічної терапії – рівень ХС-ЛПНЩ ≤1,4 ммоль/л (*клас рекомендації I, рівень доказовості A* для вторинної профілактики, *рівень доказовості C* – для первинної профілактики) (Mach et al., 2019). Такі цільові рівні рекомендовано і для первинної профілактики пацієнтам із сімейною гіперхолестеринемією та дуже високим ризиком (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості C*). Пацієнтам із ССЗ атеросклеротичного ґенезу, які впродовж останніх 2 років перенесли другу серцево-судинну подію на тлі терапії максимально переносимими дозами статинів, рекомендовано ще нижчий цільовий рівень ХС-ЛПНЩ – <1,0 ммоль/л (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості B*). У пацієнтів із групи високого ризику доцільно знижувати рівень ХС-ЛПНЩ на ≥50% проти початкового та досягати цільового рівня <1,8 ммоль/л (*клас рекомендації I, рівень доказовості A*). У пацієнтів із помірним ризиком цільовий рівень становить <2,6 ммоль/л (*клас рекомендації IIa, рівень доказовості A*), а з низьким ризиком – <3,0 ммоль/л (*клас рекомендації IIb, рівень доказовості A*).

Ефекти статинів

Кілька знакових досліджень 1990-х років встановили сприятливий вплив статинів на зниження ризику серцево-судинних подій за вторинної, а також первинної профілактики в осіб із підвищеним рівнем ХС-ЛПНЩ або зниженими нижче середнього рівнями холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) (Shepherd et al., 1995; Sacks et al., 1996; Downs et al., 1998).

Статини ефективно знижують рівень загального холестерину та ХС-ЛПНЩ. У низці великих рандомізованих контрольованих досліджень продемонстровано, що зниження рівня ХС-ЛПНЩ, особливо за допомогою статинів, знижує ризик серцево-судинних подій і смерті (Colhoun et al., 2004). Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази запобігають початковим і наступним серцево-судинним подіям у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), незалежно від концентрації холестерину (Koren et al., 2004). Крім сприятливих ефектів зниження рівня холестерину, статини виявляють плейотропну дію, а саме зменшують запалення, покращують ендотеліальні функції, антиоксидантні властивості, підвищують стабільність атеросклеротичних бляшок, пригнічують запальні, а також тромбогенні реакції в артеріальних стінках (Durrington, 2007). Статини конкурентно пригнічують ГМГ-КоА-редуктазу, основний фермент, який бере участь у біосинтезі холестерину. Мевалонат, що утворюється з молекул КоА-редуктази, є попередником не лише холестерину, але й багатьох ізопреноїдних сполук, життєво важливих для росту та диференціації клітин. Інгібування ГМГ-КоА-редуктази та, як наслідок, інгібування цих важливих шляхів, вочевидь, пояснює плейотропний ефект статинів. Широке постмаркетингове спостереження продемонструвало, що довготривала терапія статинами, як правило, добре переноситься (Alsheikh-Ali et al., 2005; Bellosta et al., 2010).

За даними ультразвукового дослідження сонної артерії, кількісної коронароангіографії або внутрішньосудинного ультразвукового дослідження, високі дози статинів забезпечують уповільнення або припинення прогресування атеросклерозу (Nissen et al., 2004). У дослідженні METEOR один із найпотужніших статинів – розувастатин – сприяв значному сповільненню збільшення максимальної товщини інтими-медіа сонної артерії протягом 2 років (Crouse et al., 2007). Дослідження ASTEROID було першим, у якому використовували розувастатин, підтвердивши, що інтенсивна терапія статинами може призвести до регресії атеросклеротичної бляшки в коронарних артеріях (Nissen et al., 2006).

У дослідженнях MERCURY I і II, а також у дослідженні STELLAR застосування розувастатину як найпотужнішого з доступних статинів сприяє найвиразнішому зниженню рівня ЛПНЩ і підвищенню рівня ЛПВЩ (Schuster et al, 2004; Ballantyne et al., 2006; Jones et al., 2003). У цих дослідженнях розувастатин також спричиняв більш виразне зниження рівня загального холестерину та холестерину не-ЛПВЩ (параметр, який комплексно оцінює всі потенційно атерогенні фракції ліпопротеїнів) і призводив до подібного або більшого зниження рівня тригліцеридів порівняно з іншими статинами у пацієнтів як із метаболічним синдромом, так і без нього. За даними дослідження STELLAR продемонстровано, розувастатин (10-80 мг) знижував рівень ХС-ЛПНЩ у середньому на 8,2% більше, ніж аторвастатин (10-80 мг), на 26% більше, ніж правастатин (10-40 мг), і на 12-18% більше, ніж симвастатин (10-80 мг) (в усіх випадках p<0,001). У різних діапазонах доз розувастатин значно сильніше знижував рівень загального холестерину (p<0,001), ніж усі препарати порівняння, а рівень тригліцеридів – значно сильніше (p <0,001), ніж симвастатин і правастатин (Jones et al., 2003). Крім того, більша частка пацієнтів, які приймали розувастатин, досягла цільових показників рівня ХС-ЛПНЩ порівняно з аторвастатином за Національною освітньою програмою з питань лікування дорослих щодо рівня холестерину (NCEP ATP III). У пацієнтів із судинною оклюзійною хворобою розувастатин (10 мг) був кращим, ніж аторвастатин (20мг) щодо зниження рівня ХС-ЛПНЩ, поліпшення інших ліпідних параметрів і досягнення цілей лікування, прийнятих у США та Європі (Lee at al., 2012). Розувастатин схвалено для лікування пацієнтів із високими рівнями ХС-ЛПНЩ, загального холестерину і/або тригліцеридів. Рекомендована початкова доза коливається від 5 до 20 мг залежно від характеристик пацієнта та вихідного рівня ХС-ЛПНЩ із титруванням до 40 мг в осіб, які не досягли цільового рівня ХС-ЛПНЩ за допомогою дози 20 мг (Byrne et al., 2019).

Фармакологія розувастатину

Розувастатин є інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, який має деякі унікальні фармакологічні й фармакокінетичні властивості (White, 2002). Серед статинів розувастатин має найвищу спорідненість до ГМГ-КоА-редуктази, він демонструє посилене зв'язування ГМГ-КоА-редуктази, що, своєю чергою, сприяє потужнішому інгібуванню ферменту. Така висока спорідненість у поєднанні з міцною іонною взаємодією сприяє повільному відновленню активності ферменту після виведення розувастатину (Brown et al., 2001). Його афінність до органічних аніонів значно вища, ніж у правастатину або симвастатину. Тому препарат розподіляється переважно в гепатоцитах, тоді як його периферичні концентрації є низькими (McTaggart et al., 2001). Різні статини мають різний вплив на зниження рівня ХС-ЛПНЩ, причому розувастатин спричиняє найбільше зниження, а флувастатин – найменше (White, 2000). Розувастатин знижує вміст високочутливого С-реактивного білка (СРБ), який є маркером запалення та незалежним предиктором серцево-судинного ризику, та інших маркерів запалення, а також пригнічує агрегацію тромбоцитів і лейкоцитів, запобігаючи утворенню тромбів в ушкодженому ендотелії (Laumen et al., 2008). Біодоступність розувастатину за перорального застосування становить 20%, перевищуючи таку симвастатину і ловастатину. Після одноразового перорального приймання розувастатину пікова концентрація в плазмі досягається через 5 год. Пікова концентрація в плазмі крові та площа під кривою «концентрація-час» за збільшення дози препарату з 5 до 80 мг демонструють переважно лінійну залежність. Вживання їжі зменшує швидкість абсорбції розувастатину на 20%, але не знижує ступінь абсорбції. Це не призводить до зменшення ефективності зниження рівня холестерину, тому розувастатин можна приймати раз на добу в будь-який час доби незалежно від їди (McTaggart et al., 2001; White, 2002).

Плазмовий період напіввиведення розувастатину становить 19 год, що довше, ніж в аторвастатину (15 год) і симвастатину (2-3 год). Виводиться розувастатин переважно з фекаліями (90%) і частково – із сечею (10%). Приблизно 72% абсорбованого розувастатину виводиться із жовчю, а 28% – через нирки (Martin et al., 2003). За даними дослідження гепатоцитів людини, розувастатин є поганим субстратом для метаболізму за допомогою цитохрому P450, тому 90% препарату виводиться в незміненому вигляді, що також може сприяти покращенню профілю клінічної безпеки в разі застосування з іншими лікарськими засобами (Kapur, 2007). Розувастатин слабко проникає в позапечінкову тканину, має низький потенціал взаємодії із цитохромом P450 3A4 і високу здатність знижувати рівень ХС-ЛПНЩ, а отже, має очевидні переваги (Luvai et al., 2012).

Первинна профілактика ССЗ

Зменшення ризику серцево-судинних подій завдяки терапії статинами пропорційне зниженню рівня ХС-ЛПНЩ. Відомо, що зниження рівня ХС-ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л спричиняє зменшення на 20% частоти великих коронарних подій і реваскуляризації (CTT Collaborators, 2005). Більш виразне зниження рівня ХС-ЛПНЩ пов'язане зі значнішим зменшенням ризику серцево-судинних подій, тому потужніші статини забезпечують виразніше зменшення ризику ССЗ.

У дослідженні JUPITER (обґрунтування використання статинів у профілактиці: інтервенційне дослідження з оцінкою розувастатину) продемонстровано важливий момент у первинній профілактиці ССЗ за допомогою статинів. На початковому рівні учасники мали середній показник ризику за Фремінгемом (11,6%), нормальний рівень ХС-ЛПНЩ (<3,4 ммоль/л) і підвищений рівень СРБ (>2 мг/л) (Ridker et al., 2005). Це рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо багатоцентрове дослідження було проведено у 26 країнах; 17 802 учасники отримували 20 мг розувастатину або плацебо. Через 12 міс. дослідження група розувастатину мала нижчу на 50% медіану рівня ХС-ЛПНЩ, на 37% медіану вмісту СРБ і на 17% медіану рівня тригліцеридів (p<0,001), ці показники спостерігали до завершення дослідження. Застосування розувастатину було пов'язане зі значним зниженням частоти перших серйозних серцево-судинних подій (p<0,00001), що було первинною кінцевою точкою. До того ж спостерігалось зниження частоти окремих компонентів кінцевої точки дослідження, зокрема інфаркту міокарда (ІМ) – 54%, інсульту – 48%, артеріальної реваскуляризації – 47%, нестабільної стенокардії та смерті від серцево-судинних причин. Це дуже важливо, оскільки до 50% випадків ІМ та інсультів трапляються в пацієнтів із ХС-ЛПНЩ, який відповідає нормі (Ridker et al., 2008).

Результати були подібними в чоловіків і жінок, що зафіксовано в усіх підгрупах, які враховували вік, етнічну належність, регіон та оцінку серцево-судинного ризику. На підставі даних випробування JUPITER європейські органи охорони здоров'я схвалили використання розувастатину для первинної профілактики з метою зменшення ризику перших серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів із «високим» загальним ризиком, визначеним або за Фрамінгемським показником ризику на рівні >20%, або за європейською систематичною оцінкою коронарного ризику (SCORE) – ≥5%. За даними пост-хок аналізу дослідження JUPITER на запит європейських органів охорони здоров'я, у пацієнтів із підвищеним рівнем СРБ, які мають високий загальний серцево-судинний ризик (10-річний бал ризику за Фрамінгемом >20% або ризик SCORE ≥5%), але з рівнем ХС-ЛПНЩ, що не потребує фармакологічного лікування (<3,4 ммоль/л), розувастатин (20 мг) значно знижував частоту основних серцево-судинних подій (ІМ, інсульту, серцево-судинної смерті) (Koenig, Ridker, 2011).

Застосування розувастатину за цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу пов'язаний із підвищеним ризиком ІХС. У Британському проспективному дослідженні діабету (UKPDS) підвищення рівня ХС-ЛПНЩ на 1 ммоль/л асоціювалося зі збільшенням відносного ризику ІХС на 57%. Крім того, рівень ХС-ЛПНЩ у хворих на ЦД прогнозував ризик інсульту (King et al., 1999).

За даними рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження фази IIIb ANDROMEDA з паралельними групами порівняння ефективності й безпеки розувастатину (10 і 20 мг) і аторвастатину (10 і 20 мг) у пацієнтів із ЦД 2-го типу, розувастатин забезпечував виразніше зниження рівнів ХС-ЛПНЩ, ApoB і загального холестерину проти таких самих доз аторвастатину. Більша частка пацієнтів, які приймали розувастатин, досягла європейських цільових показників рівня ХС-ЛПНЩ порівняно з тими, хто отримував аторвастатин (Wolffenbuttel et al., 2005).

Дослідження CORALL продемонструвало, що застосування розувастатину сприяє більшому зниженню рівнів ApoB / ApoA-1, ХС-ЛПНЩ і загального холестерину у хворих на ЦД із помірною дисліпідемією (Wolffenbuttel et al., 2005). Кращий ефект розувастатину порівняно з аторвастатином щодо зниження рівня ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД також було підтверджено в дослідженні URANUS (Berne et al., 2005).

За даними метааналізу 42 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 20 193 дорослих пацієнтів (до аналізу увійшли 11 698 осіб), який вивчав порівняльну дію статинів щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і ризиком ССЗ, найбільшу ефективність мав розувастатин у середніх і високих дозах, тоді як симвастатин і аторвастатин були ефективними лише у високих дозуваннях (Hodkinson et al., 2022).

Вторинна профілактика

Артеріальна гіпертензія

Серед багатьох чинників ризику гіперліпідемія з підвищеним рівнем ліпопротеїнів і артеріальна гіпертензія (АГ) із підвищенням систолічного (САТ) і діастолічного артеріального тиску (ДАТ) є одними з основних, які незалежно або позитивно пов'язані з розвитком ССЗ, зокрема ІМ, інсульту та застійної серцевої недостатності. Як зазначають дослідники, у значної частини пацієнтів гіперліпідемія супроводжується АГ (Satoh et al., 2015).

Пацієнти із супутньою гіперліпідемією та АГ мають вищий ризик ССЗ, аніж із гіперліпідемією, або гіпертензією. Тому для контролю як АТ, так і рівня холестерину в крові використовують комбіновану терапію антигіпертензивними засобами і статинами (Jackson et al., 2005).

У метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень вивчали вплив розувастатину на САТ і ДАТ у пацієнтів з АГ. Продемонстровано достовірне помірне зниження ДАТ і тенденцію до зниження САТ за терапії розувастатином порівняно з плацебо.

Отже, розувастатин може бути корисним для контролю АГ та сприяти зниженню ризику серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпертензією та дисліпідемією (Lee et al., 2021).

Ішемічна хвороба серця

За даними дослідження ASTEROID, розувастатин (40 мг) забезпечував значне зниження рівня ХС-ЛПНЩ (на 53% проти вихідного рівня; p<0,001), підвищення рівня ХС-ЛПВЩ (на 14,7% проти вихідного рівня; p<0,001), спричиняючи регресію об'єму атероми в найбільш уражених коронарних судинах у 78% учасників з ІХС. Завдяки внутрішньосудинному ультразвуковому дослідженню виявлено середнє зменшення об'єму атероми на 6,8% (Nissen et al., 2006). Дослідження COSMOS встановило, що розувастатин сприяв значному зменшенню об'єму коронарної бляшки з хорошою безпекою у стабільних японських пацієнтів з ІХС (Crouse et al., 2007; Takayama et al., 2008). За даними CENTAURUS, застосування розувастатину (20 мг) спричинило подібні зміни у співвідношенні аполіпопротеїнів ApoB/ApoA-1 (важливий предиктор ІМ) через 3 міс. порівняно з аторвастатином (80 мг). Розувастатин (20 мг) забезпечував таке саме зниження рівня ХС-ЛПНЩ, як і аторвастатин (80 мг) (Lablanche et al., 2008). У дослідженні SPACE ROCKET зі зниження рівня холестерину в межах вторинної профілактики гострих коронарних подій, відсоток пацієнтів, які досягли оптимального рівня ХС-ЛПНЩ <1,81 ммоль/л, становив 45% у групі розувастатину (10 мг) і 37,8% – у групі симвастатину (40 мг) (Hall et al., 2009).

Пацієнти з високим СС-ризиком

Статини є групою гіполіпідемічних препаратів першого вибору в пацієнтів із гіперхолестеринемією або змішаною дисліпідемією з переважним підвищенням рівня холестерину. Кожен із комерційно доступних статинів має доведену користь щодо ССЗ і смертності. Проте для розувастатину характерні певні показники фармакокінетичної ефективності й економічності, які роблять його привабливою сполукою для вибору в пацієнтів із високим СС-ризиком (Feliciano-Alfonso, 2013).

Результати дослідження пацієнтів високого СС-ризику з гіперхолестеринемією засвідчили перевагу розувастатину над іншими статинами щодо досягнення цільових ліпідних параметрів (Leiter et al., 2007). У дослідженні LUNAR у пацієнтів із гострим коронарним синдромом продемонстровано більш значуще зниження рівня ХС-ЛПНЩ у разі застосування розувастатину (40 мг) порівняно з аторвастатином (80 мг) із подібним профілем безпеки (Pitt et al., 2012).

У серії з дев'яти незалежних досліджень DISCOVERY (пряме порівняння статинів щодо впливу на рівень ХС-ЛПНЩ: оцінка терапії розувастатином) вивчали вплив розувастатину (10 мг) порівняно з іншими статинами для досягнення цілей, рекомендованих у пацієнтів із високим СС-ризиком (СС-ризик через 10 років >20%, попередній гострий ІМ або еквівалентне атеросклеротичне захворювання) (Gupta, 2005; Bots et al., 2005; Middleton, 2006; Zhu et al., 2007; Herregods et al,. 2008). Окремо в дослідженні DISCOVERY PENTA вивчали населення Південної Америки (Бразилія, Мексика, Колумбія та Венесуела) та Португалії: 1124 пацієнтів із гіперхолестеринемією (50% із яких були пацієнтами із ССЗ високого ризику) було дозволено отримувати розувастатин (10 мг) або аторвастатин (10 мг).

Цільових рівнів ХС-ЛПНЩ згідно з NCEP-ATP III досягнули 71,2% у групі розувастатину і 61,4% у групі аторвастатину (p<0,001) (Fonseca, 2005).

У дослідженні DISCOVERY BELUX (Бельгія та Люксембург) визначали, скільки пацієнтів із високим ризиком ССЗ досягли цільового рівня ХС-ЛПНЩ (<115 мг/дл згідно з протоколом дослідження та цілями EAS) після рандомізації на застосування розувастатину (10 мг) або аторвастатину (10 мг). Після 12 тиж. лікування в першій групі досягли мети 85% пацієнтів проти 67% у другій групі (Herregods et al,. 2008). За такого сценарію розувастатин (10 мг/добу) є економічно ефективнішим, ніж аторвастатин (10 мг/добу) (Binbrek et al., 2006).

У дослідженні ECLIPSE вивчали ефективність титрованого лікування розувастатином (10-40 мг) і аторвастатином (10-80 мг) для досягнення цільових показників ХС-ЛПНЩ (<100 мг/дл) у 1036 пацієнтів із гіперхолестеринемією та високим ризиком ССЗ. Після 24 тиж. спостереження в підгрупі осіб із високим СС-ризиком розувастатин забезпечив досягнення цільового рівня ХС-ЛПНЩ <70 мг/дл у більшої кількості учасників (38,0%), ніж аторвастатин (20,2%; p<0,001). Різниця між відсотком пацієнтів із дуже високим ризиком ССЗ, що мали цільові показники, була значущою з перших 6 тиж. із застосуванням мінімальної дози розувастатину (7,5%) порівняно з аторвастатином (1,8%; p<0,001) (Faergeman et al., 2008).

У серії досліджень DISCOVERY продемонстровано, що після 12-тижневого спостереження за пацієнтами з високим ризиком ССЗ більший відсоток досяг цільового рівня ХС-ЛПНЩ (<100 мг/дл) у групі розувастатину в дозі 10 мг/добу (від 50 до 75%) порівняно з аторвастатином у дозі 10 мг/добу (25-55%) або симвастатином 20 мг/добу (18,5-50%). Пацієнти із 10-річним СС-ризиком >20% потребують інтенсивного лікування, щоб досягти рівня холестерину ЛПНЩ >2 ммоль/л або зниження проти вихідного рівня >50%. До них належать пацієнти зі встановленою ІХС, ХХН середнього і тяжкого ступеня, ЦД 1 і 2-го типу. Велика частка їх приймає кілька лікарських засобів, тому вкрай важливо обмежити застосування таблеток, щоб уникнути лікарської взаємодії. Формується нова категорія пацієнтів, які не досягають цих цілей за допомогою різних методів лікування. Таким пацієнтам слід розглянути можливість лікування розувастатином. Для осіб зі зростаючим коронарним ризиком терапія статинами є економічно ефективною (Prosser et al., 2000). За даними DISCOVERY BELUX і POLARIS, розувастатин є економічно ефективнішим за інші статини, особливо для пацієнтів із ССЗ високого ризику (Leiter et al., 2007; Herregods et al,. 2008). Вища економічна ефективність і рентабельність розувастатину здебільшого пояснюється кількістю ССЗ, якій вдалося запобігти (Gandhi et al., 2012).

Безпека і місце в терапії

У зведених даних контрольованих досліджень II/II фази про безпеку застосування розувастатину частота його побічних реакцій була порівнянною із частотою небажаних ефектів за терапії іншими статинами.

Результати подальшого метааналізу клінічних випробувань і постмаркетинговий досвід незмінно демонстрували, що розувастатин має сприятливий профіль безпеки, порівнянний з іншими доступними статинами для застосування в дозах від 10 до 40 мг на добу (Alsheikh-Ali et al., 2008).

Усі статини пов'язані з дозозалежним підвищенням ризику дисфункції печінки. Найвищий ризик виявлено у флувастатину, тоді як правастатин і розувастатин мали найнижчий ризик. Розувастатин у кожній призначеній дозі, порівняно з іншими статинами, має сприятливий профіль безпеки щодо дисфункції печінки, міопатії, катаракти, раку стравоходу та гострої ниркової недостатності (Hippisley-Cox, Coupland, 2010).

Порівняно з іншими статинами розувастатин як синтетичний препарат із відносно низькою ліпофільністю має мінімальне проникнення до периферичних клітин. У поєднанні з його мінімальною взаємодією з CYP450, це забезпечує відносно кращу переносимість терапії, безпеку і профіль взаємодії з іншими лікарськими засобами (Byrne et al., 2019).

Розувастатин є потужним статином із фармакологічними і фармакокінетичними перевагами. Його сильна спорідненість з органічними аніонами забезпечує досягнення високих концентрацій у гепатоцитах, що зумовлює високу ефективність щодо зниження рівнів ХС-ЛПНЩ і тригліцеридів, а також покращення співвідношення ХС ЛПВЩ і ApoB / ApoA-1, порівняно з іншими статинами. Враховуючи ефективність і безпеку розувастатину, він є універсальним статином, який можливо застосовувати як у різних клінічних контекстах лікування пацієнтів із гіперхолестеринемією, так і для профілактики серцево-судинних порушень.

Підготувала ***Олександра Демецька***

Довідка ЗУ

На фармацевтичному ринку України доступні препарати **Розуліп** (розувастатин) і **Ліпобон** (езетиміб) виробництва ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Розуліп випускається у формі таблеток, які містять 10, 20 мг діючої речовини N 28, що дає змогу підбирати індивідуальну дозу препарату. Розувастатин – це селективний і конкурентний інгібітор ГМГ-Ко-А-редуктази, ферменту, що визначає швидкість і перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, де відбувається синтез холестерину.

Основні показання до застосування:

Лікування гіперхолестеринемії.

Профілактика серцево-судинних порушень.

Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших чинників ризику.

Ліпобон випускається у формі таблеток, кожна з яких містить 10 мг езетимібу N 30. Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію холестерину та відповідних рослинних стеролів. Езетиміб є перорально активним і має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів (наприклад, статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), кислотних похідних фібратів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick Cl-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику. Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки і пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи доставку інтестинального холестерину у печінку; статини знижують синтез холестерину у печінці, і разом ці механізми забезпечують додаткове зниження холестерину.

Показання до застосування:

Первинна гіперхолестеринемія.

Профілактика серцево-судинних подій.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ). Езетиміб у комбінації зі статином показаний як засіб допоміжної терапії до дієти для пацієнтів із ГоСГ. Пацієнти можуть також отримувати додаткове лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ).

Гомозиготна ситостеролемія (фітостеролемія). Езетиміб показаний як засіб допоміжної терапії до дієти для пацієнтів із гомозиготною сімейною ситостеролемією.

Коензим Q10 і калій – важливі компоненти для підтримки здоров'я серця й судин

Життя в сучасному світі, сповненому проблем, неможливе без стресів, які мають згубний вплив на здоров'я. Тому особливої важливості набуває зміцнення опірності організму до різноманітних несприятливих чинників, якому сприяють здорове харчування, регулярна фізична активність, вживання різноманітних вітамінно-мінеральних добавок. Останні, як відомо, допомагають підтримувати належний рівень компонентів, необхідних для нормального функціонування серцево-судинної (СС) системи. Зокрема, до них належать калій і коензим Q10.

Коензим Q10 – властивості та застосування в фармакотерапії

Як відомо, коензим Q10 (CoQ10) є внутрішньоклітинним антиоксидантом, який запобігає старінню та дисфункції, спричиненій окисним стресом. Це важливий кофактор у ланцюзі транспорту електронів і єдиний ендогенно синтезований ліпофільний антиоксидант. Також CoQ10 надходить до організму людини з їжею, проте таке споживання має лише незначний вплив на його концентрацію в плазмі.

Добавки CoQ10 чинять сприятливий ефект для пацієнтів із раком молочної залози, серцевою недостатністю (СН) та мітохондріальною енцефаломіопатією. Рівень CoQ10 у плазмі знижується під час терапії статинами (інгібіторами 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А редуктази – HMG-CoA-редуктази), а також у пацієнтів із СН.

Інгібування HMG-CoA-редуктази за терапії статинами спричиняє зниження рівня холестерину завдяки обмеженню його ендогенного біосинтезу. Водночас воно знижує ендогенний біосинтез CoQ10, пригнічуючи синтез його попередника – мевалонової кислоти. Дефіцит CoQ10 призводить до розвитку міопатії, яка в 10-20% випадків супроводжується міалгією (Derosa et al., 2015, 2019).

Користь коензиму Q10 для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Властивості CoQ10 визначають його потенційну користь у лікуванні пацієнтів із СС захворюваннями (ССЗ). Він є коензимом для мітохондріальних комплексів, залучених до окиснювального фосфорилювання у виробництві аденозинтрифосфату (АТФ), і знижує окиснювальний стрес, маркер смертності за СН (Tsutsui et al., 2002).

Як відомо, CoQ10 стабілізує кальційзалежні іонні канали в міокарді, додатково посилюючи у такий спосіб синтез АТФ (Rauchová et al., 1995).

Отже, він відіграє важливу роль у клітинній біоенергетиці, і може застосовуватися для розв'язання проблем, пов'язаних із тканинами з високими метаболічними потребами, як-от серце та скелетні м'язи (Raizner and Quinones, 2021).

Зокрема, знижений вміст CoQ10 у крові та тканинах міокарда було підтверджено у пацієнтів із СН; у проведеному дослідженні вчені також продемонстрували, що тяжкість СН корелює зі ступенем дефіциту коензиму Q10 у тканині міокарда, а після лікування екзогенним CoQ10 його рівень у міокарді значно підвищується (Folkers et al., 1985).

P.H. Langsjoen et al. (1985) у рандомізованому подвійному сліпому контрольованому плацебо дослідженні, яке проводили в США, підтвердили, що застосування 100 мг/добу CoQ10 значуще сприяло поліпшенню фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у пацієнтів із кардіоміопатією та СН III й IV функціональних класів (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA).

A.D. Fotino et al. (2013) у метааналізі даних 13 випробувань, які охоплювали загалом 395 учасників, підтвердили, що вживання добавок CoQ10 сприяло збільшенню ФВ ЛШ на 3,67% (95% довірчий інтервал [ДІ] 1,60-5,74) і поліпшенню ФК за класифікацією NYHA (-0,30; 95% ДІ від -0,66 до 0,06) (рис. 1).

Отримані висновки також продемонстрували, що користь, можливо, отримуватимуть лише пацієнти з менш тяжкими стадіями СН (із ФВ ЛШ ≥30% або з ФК II / III за класифікацією NYHA).

M. Jafari et al. (2018) на підставі даних семи систематичних оглядів, у яких повідомлялося про результати 71 РКД щодо ефективності застосування CoQ10 у пацієнтів із ССЗ (загалом 4688 учасників), підтвердили доцільність використання цієї добавки як засобу допоміжної терапії при СН, особливо у тих пацієнтів, які не можуть переносити основні медикаментозні методи лікування.

Вибір оптимальної терапії для пацієнтів із СН є досить проблематичним. Стандартне лікування призначають радше для блокування, а не для посилення клітинних процесів, тож деякі важливі потреби міокарда можуть залишатися незабезпеченими (Hadj et al., 2007).

До розвитку СН призводить низка причин, але одним із найважливіших механізмів може бути біоенергетична дисфункція, внаслідок якої виникає енергетичне голодування кардіоміоцитів (Scolletta and Biagioli, 2010).

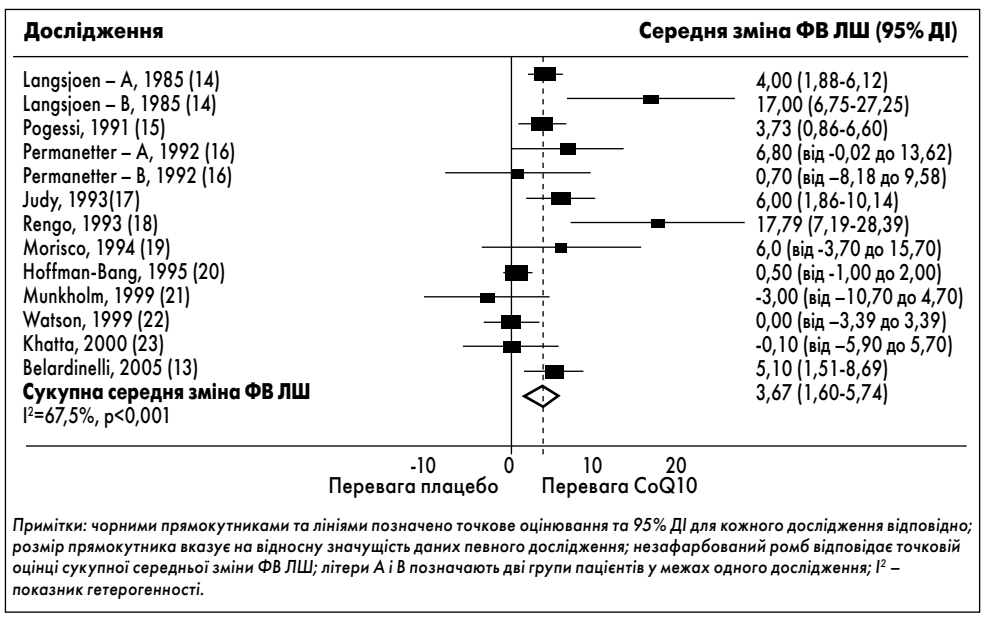
Як зазначають дослідники, знижений вміст CoQ10 (потужного жиророзчинного антиоксиданту, ключового окисно-відновного компонента ланцюга транспорту електронів і синтезу АТФ) у міокарді пацієнтів із СН корелює з тяжкістю симптомів і ступенем дисфункції ЛШ, а низький рівень CoQ10 у плазмі є незалежним предиктором смертності від СН (Mortensen et al., 2014).

Метааналізи даних РКД ефективності CoQ10 при СН здебільшого підтверджують його позитивний вплив на ФВ ЛШ із/без поліпшення ФК за класифікацією NYHA (Sander et al., 2006; Fotino et al., 2013). Зокрема, у систематичному огляді виявлено тенденцію до зниження смертності пацієнтів із СН у разі вживання добавок CoQ10 (Rosenfeldt et al., 2003).

Найпереконливіші докази на підтримку застосування CoQ10 у пацієнтів із СН було отримано у проспективному подвійному сліпому багатоцентровому РКД щодо ефективності CoQ10 як засобу додаткової терапії при хронічній СН, сфокусованому на змінах у симптомах, статусі біомаркерів і довгостроковому результаті (SYMptoms, BIomarker status, long-term Outcome – Q-SYMBIO) (Mortensen et al., 2014).

Упродовж двох років пацієнти із СН середнього та тяжкого ступенів тяжкості (загалом 420 учасників) на додаток до стандартної терапії рандомізовано отримували або CoQ10 (по 100 мг тричі на день), або плацебо. Короткостроковими кінцевими точками (через 16 тиж.) були зміна ФК за класифікацією NYHA, результат тесту 6-хвилинної ходьби та рівень N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (NT-proBNP), який є важливим лабораторним маркером СН. Значущих відмінностей між групами щодо короткострокових кінцевих точок не виявлено. Первинними віддаленими кінцевими точками (через два роки) були серйозні СС події, які зафіксовано в 15% пацієнтів групи застосування CoQ10 і в 26% учасників групи плацебо (відношення ризиків 0,50; 95% ДІ 0,32-0,80; p=0,003). Частота вторинних кінцевих точок була значно нижчою в групі CoQ10 порівняно з плацебо: смертність від ССЗ (9 проти 16%; p=0,026), смертність від усіх причин (10 проти 18%; p=0,018), частота госпіталізацій через СН (17,8 проти 31,14%; p=0,033). Крім того, через два роки в групі застосування CoQ10 фіксували частіше поліпшення ФК порівняно з плацебо за класифікацією NYHA (86,58 проти 68,45%; p=0,028).

Дані дослідження Q-SYMBIO підтвердили, що тривале лікування CoQ10 в осіб із хронічною СН сприяє редукції симптомів і зменшенню частоти серйозних СС подій і є безпечним (Mortensen et al., 2014).



Примітки: чорними прямокутниками та лініями позначено точкове оцінювання та 95% ДІ для кожного дослідження відповідно; розмір прямокутника вказує на відносну значущість даних певного дослідження; незафарбований ромб відповідає точковій оцінці сукупної середньої зміни ФВ ЛШ; літери A і B позначають дві групи пацієнтів у межах одного дослідження; I^2 – показник гетерогенності.

Рис. 1. Вплив добавок CoQ10 (порівняно з плацебо) на ФВ ЛШ (за даними метааналізу)
Адаптовано за A.D. Fotino et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2013. Vol. 97. P. 268-275.

Вплив коензиму Q10 на артеріальний тиск і рівень ліпідів

Як відомо, CoQ10 належить до потужних антиоксидантів ліпідної фази, який на молекулярному рівні зменшує окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і окиснювальний стрес (Borghi et al., 2022). Також він є кофактором і коферментом у процесі мітохондріального окисного фосфорилювання, що сприяє модулюванню артеріального тиску (АТ), а його рівень часто лишається зниженим у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) (Langsjoen and Langsjoen, 1999).

Зокрема, у контрольованих клінічних випробуваннях підтверджено позитивний вплив на АТ та ліпідознижувальні властивості добавок CoQ10 (Cicero et al., 2017, 2018).

Метааналіз даних 17 РКД (загалом 648 учасників) підтвердив, що CoQ10 значуще знижує систолічний АТ (САТ) (стандартизована середня різниця -0,3; 95% ДІ від -0,52 до -0,08), не позначаючись на діастолічному АТ (ДАТ) у пацієнтів із метаболічним синдромом (Tabrizi et al., 2018).

У низці метааналізів продемонстровано багатонадійний вплив добавок CoQ10 на зниження рівня ліпідів у сироватці крові пацієнтів із метаболічними розладами та ішемічною хворобою серця (Sahebkar et al., 2016; Sharifi et al., 2018; Jorat et al., 2018).

Нині основною проблемою використання CoQ10 є його низька біодоступність в організмі людини, яку, на думку науковців, можна вирішити за допомогою застосування добавки у формі наноемульсії (Ankola et al., 2007).

Ефективність коензиму Q10 за статино-асоційованої міопатії

H. Qu et al. (2018) зазначають, що в попередніх дослідженнях було підтверджено зниження рівня CoQ10 після лікування статинами, що може бути пов'язано зі спричиненою останніми міопатією, проте незрозуміло, чи зменшує застосування CoQ10 ознаки такої міопатії.

Вчені виконали пошук публікацій даних РКД, присвячених впливу CoQ10 на міопатію, спричинену статинами, у базах даних PubMed, EMBASE та Кокранівській бібліотеці. Для оцінювання впливу добавки CoQ10 на м'язові симптоми, пов'язані зі статинами, і вміст креатинкінази в плазмі (функція якої полягає в каталізації реакції утворення креатинфосфату й АДФ із виділенням енергії, яка витрачається на скорочення м'язів) було розраховано показник об'єднаної зваженої середньої різниці (WMD) із використанням моделей фіксованого й випадкового ефектів.

За результатами метааналізу даних 12 РКД (загалом 575 учасників; 294 пацієнти отримували добавки CoQ10, 281 – плацебо), приймання добавок CoQ10 (порівняно з плацебо) допомагало зменшенню / послабленню м'язових симптомів, пов'язаних із вживанням статинів (рис. 2).

На підставі отриманих даних, автори дійшли висновку, що приймання добавок CoQ10 сприяє редукції м'язових симптомів, пов'язаних зі статинами, а отже, може розглядатися як додатковий підхід до лікування спричиненої статинами міопатії, що важливо для пацієнтів із ССЗ, які не переносять лікування гіполіпідемічними препаратами через статиноасоційовані м'язові симптоми.

Роль калію в нормалізації АТ, функції міокарда та профілактиці метаболічного синдрому

Калій відіграє ключову роль у клітинному гомеостазі, він залучений до багатьох фізіологічних процесів. Іони калію (K^+) беруть участь у формуванні клітинних потенціалів дії, скороченні кардіоміоцитів, регуляції та підтримці функції сечовидільної системи тощо.

Надмірне споживання натрію, недостатнє споживання калію та низьке співвідношення натрій / калій є значущими чинниками ризику АГ (Binia et al., 2015; Xu et al., 2020). Так, за даними масштабного дослідження, 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 натрію і калію дієта є важливою для здоров'я СС системи (INTERSALT, 1988).

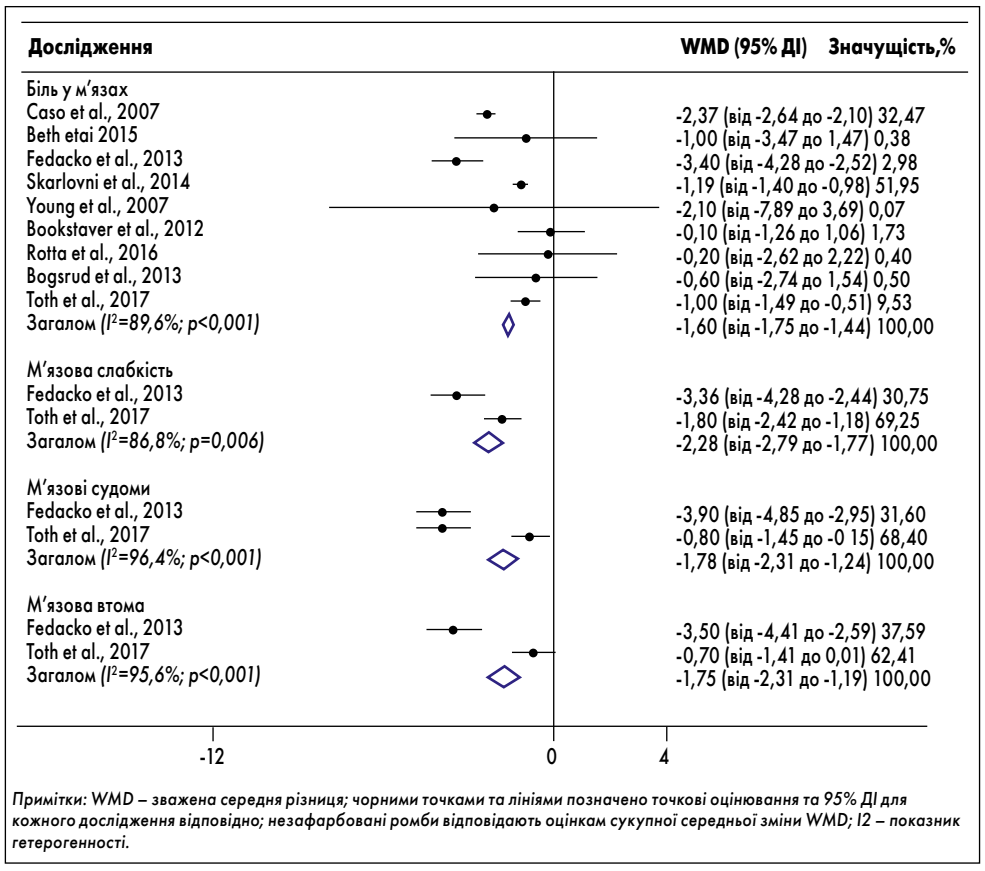
Застосування замінників харчової солі, які містять KCl, є потенційною стратегією зменшення споживання натрію, збільшення споживання калію, а отже, зниження АТ. Часткова заміна NaCl замінниками солі, збагаченими калієм, сприяє зниженню САТ у середньому на 5,58 мм рт. ст. (95% ДІ від -7,08 до -4,09) і ДАТ на 2,88 мм рт. ст. (95% ДІ від -3,93 до -1,83), не призводячи до розвитку гіперкаліємії (Greer et al., 2020).

Метааналіз T. Filippini et al. (2017) засвідчив, що вживання добавок калію у пацієнтів з АГ сприяло зниженню АТ, особливо у тих, хто споживав багато натрію, не приймав антигіпертензивних препаратів і отримував недостатньо калію з їжею.

Загалом приймання добавок калію знижувало САТ на 4,48 мм рт. ст. (95% ДІ 3,07-5,90) і ДАТ на 2,96 мм рт. ст. (95% ДІ 1,10-4,82). Автори дійшли висновку, що для контролю АТ слід споживати близько 90 ммоль/добу калію з їжею, що допоможе забезпечити вживання добавок. Як зазначають дослідники, K^+ є основним іоном, що опосередковує серцеву реполяризацію, тому гіпокаліємічний стан є високоаритмогенним, спричиняє комплексний вплив на рефрактерні періоди міокарда та може викликати тригерні аритмії (Yang and Roden, 1996).

Калій також може мати вплив на накопичення вуглеводів і гомеостаз глюкози, відіграючи при цьому вирішальну роль у секреції інсуліну та метаболізмі вуглеводів, зокрема, його вміст є предиктором розвитку цукрового діабету (ЦД). Також відомо, що ожиріння пов'язане з функцією калієвих каналів.

Метааналіз даних восьми досліджень (загалом 51 702 учасники, 15 527 випадків ожиріння та 10 482 випадки метаболічного синдрому), у якому вивчали зв'язок між рівнем калію та ожирінням / метаболічним синдромом, продемонстрував захисний ефект адекватного споживання калію щодо обох цих станів. Тож автори настійно рекомендують споживати достатню кількість фруктів і овочів, які є основними джерелами калію (Cai et al., 2016). За неможливості збагачення раціону такими продуктами прийнятною альтернативою може стати вживання відповідних добавок.



Примітки: WMD – зважена середня різниця; чорними точками та лініями позначено точкові оцінювання та 95% ДІ для кожного дослідження відповідно; незафарбовані ромби відповідають оцінкам сукупної середньої зміни WMD; I2 – показник гетерогенності.

Рис. 2. Вплив добавок CoQ10 (порівняно з плацебо) на м'язові симптоми (за даними метааналізу)

Адаптовано за H. Qu et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Heart Assoc. 2018. Vol. 7, № 19: e009835.

Висновки

Коензим Q10 і калій є важливими компонентами нормального функціонування СС системи. Підтримка їх належного вмісту в організмі людини сприяє нормалізації рівня ліпідів, запобігає розвитку атеросклерозу; нормалізує енергетичну функцію міокарда; допомагає досягненню показників артеріального тиску, які відповідають віковій нормі. Зокрема, досягти потрібних рівнів коензиму Q10 і калію можливо завдяки застосуванню дієтичних добавок. На вітчизняному фармринку доступним джерелом цих важливих компонентів є Корамаг (виробник компанія «Асіно Україна»), який містить також магній, вітаміни Р та Е, екстракт софори японської. Приймання по 2 капсули Корамагу двічі-тричі на добу сприятиме нормалізації АТ та підтримці здоров'я СС системи.

Підготувала ***Наталія Купко***

ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

П'ять важливих запитань про електронні направлення

Електронне направлення – цифровий документ, який технічно забезпечує скерування пацієнта до іншого надавача медичної допомоги для отримання консультації лікаря-спеціаліста, проведення лабораторних або візуальних досліджень тощо. А в межах Програми медичних гарантій ці послуги гарантовано надаються безоплатно саме за е-направленням.

На сьогодні в електронній системі охорони здоров'я створено понад 293,5 млн електронних направлень для майже 23,5 млн пацієнтів. Це свідчить про те, що е-направлення є одним із найпоширеніших електронних медичних сервісів в Україні. Сьогодні ми нагадаємо відповіді на кілька важливих запитань щодо використання е-направлень.

1. Хто може сформувати е-направлення? Чи правда, що це може зробити лише сімейний лікар?

Електронні направлення можуть виписувати як лікарі первинної допомоги, так і лікарі-спеціалісти.

Така технічна можливість доступна для всіх без винятку лікарів, які працюють в електронній системі охорони здоров'я (далі – ЕСОЗ).

Е-направлення виписує той лікар, який приймає рішення щодо необхідності провести додаткові обстеження – консультації, лабораторні дослідження тощо.

Отже, якщо лікар-спеціаліст вважає за потрібне спрямувати вас на додаткові дослідження або консультації, він має сам сформувати електронне направлення в ЕСОЗ. Скеровувати пацієнта в такому разі на рівень «первинки», щоби просто виписати е-направлення чи, приміром, е-рецепт, є недоцільним та лише витрачає час пацієнта та лікаря.

2. На які види послуг я можу отримати е-направлення?

Окрім направлення на консультацію до лікаря-спеціаліста, ви також можете отримати е-направлення на візуалізацію та лабораторну діагностику.

Візуалізація – це такі обстеження як рентген, ультразвукова діагностика, магнітно-резонансна та комп'ютерна томографія, ангіографія, енцефалографія та багато інших. Лабораторна діагностика передбачає біохімічні, бактеріологічні, імунологічні, генетичні, цитологічні, вірусологічні та інші дослідження біоматеріалу пацієнтів.

Результати таких обстежень допомагають лікареві виявити захворювання, встановити діагноз та призначити лікування.

3. У якому медзакладі можна отримати послугу за е-направленням?

Ви можете самостійно обрати установу та отримати допомогу, на яку вас скерував лікар, незалежно від свого місця проживання чи реєстрації. В електронному направленні не вказується ні заклад, ні лікар, до якого скеровують пацієнта. Лише код послуги та інформація про медзаклад і лікаря, який його створив.

При цьому ви можете обрати як комунальний заклад, так і приватну клініку чи лікаря-ФОП, які законтрактовані з НСЗУ за відповідним пакетом послуг, – у такому разі ви можете отримати допомогу за направленням безоплатно.

4. Яке підтвердження має надати лікар для е-направлення? Чи обов'язково подавати друковане направлення для отримання послуги?

Після того, як лікар сформує вам е-направлення, ви отримаєте смс із кодом цього направлення на свій телефон – цей код і є основним підтвердженням отримання е-направлення.

А якщо у вас немає телефона, лікар роздрукує направлення.

При цьому зауважте, що лікар може сформувати направлення як на одне обстеження, так і на групу послуг. Таке групове направлення все одно матиме один номер – 16-значний код, що складається із цифр та літер.

Цей код необхідно надавати щоразу, поки ви не отримаєте всі послуги, зазначені у направленні.

Важливо! Для отримання послуги за е-направленням не потрібно друкувати паперову його копію. Вимога щодо надання паперового направлення з боку закладів є недоцільною, порушує чинне законодавство та обмежує права пацієнтів у безперешкодному отриманні медичної допомоги!

5. У яких випадках е-направлення до лікаря-спеціаліста не потрібне?

Ви можете потрапити на прийом до деяких лікарів-спеціалістів без направлення. Це, зокрема, гінеколог, психіатр, стоматолог, нарколог, фтизіатр. Також без направлення можна звернутись до лікаря, у якого ви перебуваєте на обліку для лікування хронічних захворювань.

Також не потрібно щоразу отримувати направлення до лікуючого спеціаліста, у якого ви проходите лікування.

Окрім того, для отримання екстреної медичної допомоги пацієнту не потрібно ані направлення, ані декларація з лікарем.

За матеріалами www.moz.gov.ua

Сартани в лікуванні артеріальної гіпертензії: переваги застосування та ефективні комбінації

Одне з перших місць серед найважливіших глобальних чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ранньої смертності посідає артеріальна гіпертензія (АГ). За даними дослідження CARLA, АГ вражає 74,4% дорослого населення та призводить до серйозних поліорганних порушень, як-от ретинопатія, нефропатія, інсульт та інфаркт міокарда (ІМ) (Hassan et al., 2022). Значному прориву в лікуванні низки ССЗ, зокрема такого поширеного захворювання, як АГ, сприяло застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС).

Високий артеріальний тиск є причиною майже 50% усіх випадків ішемічної хвороби серця та 2/3 усіх випадків порушення мозкового кровообігу (Lawes et al., 2001). Також викликає занепокоєння той факт, що такі пацієнти часто не повідомляють про АГ, якщо не мають мікро- або макросудинних ускладнень, що призводить до пізньої діагностики та підвищеного ризику інвалідизації (Mensah, 2019).

Зважаючи на це, Міжнародне товариство гіпертензії (ISH) визнало зниження тягаря АГ глобальною місією. Серед основних груп антигіпертензивних засобів переважно застосовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори β-адренорецепторів, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК) та тіазидні (або тіазидоподібні) діуретики (ТД).

Найпоширенішими для лікування АГ стали інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відповідає за підтримання артеріального тиску і відіграє одну з провідних ролей у патогенезі ССЗ. Сьогодні серед усіх синтезованих блокаторів РАС у клінічній практиці застосовують іАПФ та БРА, або сартани. Деякий час ці групи препаратів розглядали як альтернативні засоби з «однаковими» фармакологічними властивостями.

Проте іАПФ і БРА мають різні механізми фармакологічного впливу на РАС, вирізняючись за своїми плейотропними ефектами. Механізм дії БРА полягає у блокуванні зв'язування гормону ангіотензину-II з рецепторами ангіотензину-I, що призводить до вазодилатації, зниження виділення альдостерону, зниження реабсорбції натрію у нирках. Разом ці ефекти забезпечують антигіпертензивний вплив. Лідером серед БРА за обсягом доказової бази щодо ефективності за СС-патології є валсартан. Це специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину-II, що діє вибірково на рецептори підтипу AT_1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Блокування зв'язування ангіотензину-II із рецепторами AT_1 призводить до вазодилатації, блокади симпатичної активності (через блокаду симпатичного центру довгастого мозку), поліпшення ренальної перфузії та функції, а також зменшення атеросклеротичного ушкодження. Крім цього, описано можливість валсартану стимулювати рецептори ангіотензину-II AT_2, що сприяє підвищенню локальної концентрації ангіотензину-II і вазодилатації завдяки збільшенню продукції брадикініну. Цей каскад стимулює синтез оксиду азоту та циклічного гуанілатмонофосфату, забезпечуючи захист ендотелію клітин від ішемічного ураження. Окрім рецепторів AT_1, відомо про інші типи АТ-рецепторів, роль яких ще до кінця не з'ясована (Burnier et al., 2001).

Наявність у валсартану фармакологічного впливу на різні типи АТ-рецепторів, імовірно, згодом допоможе встановити низку нових фармакологічних і клінічних властивостей препарату. Дані про ефективність і безпечність валсартану отримано в понад 150 клінічних дослідженнях. У дослідженні VALUE вивчали ефекти довготривалої монотерапії валсартаном порівняно з амлодипіном (Julius et al., 2006). Досягнуті рівні артеріального тиску та порівняльний вплив обох препаратів на більшість показників СС-прогнозу були ідентичними, проте, у пацієнтів, які отримували валсартан, достовірно сильніше знижувався ризик виникнення серцевої недостатності (СН) та розвитку нових випадків цукрового діабету (ЦД). У дослідженні Val-MARC за участю пацієнтів з АГ 2-го ступеня порівнювали антигіпертензивний ефект валсартану (160 мг, яку потім підвищували до 320 мг) та комбінації валсартан / гідрохлортіазид (160/12,5 мг, яку підвищували до 320/12,5 мг) (Ridker et al., 2006). У різних популяціях пацієнтів валсартан однаково ефективно знижував артеріальний тиск (як за монотерапії, так і в комбінації). Особливе місце валсартану в лікуванні ССЗ підтверджують результати аналізу міжнародного ринку СС-лікарських засобів. За даними на 2012 рік серед усіх СС-препаратів валсартан посів друге місце у світі за обсягом продажів (World Preview, 2018). C. Park et al. (2017) у систематичному огляді підтвердили, що застосування БРА є найбільш економічно ефективним порівняно з іншими групами антигіпертензивних препаратів. Метааналіз рандомізованих досліджень із прямим порівнянням ефективності іАПФ та БРА не виявив різниці в результатах, окрім меншого ризику відміни БРА через відсутність побічних ефектів, що свідчить про відмінний профіль безпеки БРА (Bangalore et al., 2016).

У дослідженні Dennis Ko et al. (2019), за даними прямого порівняльного оцінювання клінічної ефективності БРА та іАПФ у пацієнтів після перенесеного ІМ, терапія БРА мала дещо нижчі показники несприятливих СС-наслідків серед літніх осіб з ІМ проти іАПФ. У мультинаціональному дослідженні під час прямого порівняння іАПФ із БРА в пацієнтів з АГ не виявлено статистично значущої різниці щодо ефективності зазначених препаратів у пацієнтів з ІМ, серцевою недостатністю, інсультом або складними СС-подіями (Chen et al., 2021).

Водночас БРА мали кращий профіль безпеки з меншим ризиком розвитку гострого панкреатиту, ангіоневротичного набряку, кашлю та шлунково-кишкової кровотечі. За даними метааналізу 11 контрольованих випробувань, частота припинення лікування серед пацієнтів, які отримували БРА, була подібною до аналогічного показника в групі застосування плацебо (Caldeira et al., 2012).

Отже, недопустимо розглядати БРА як альтернативу іАПФ. БРА є окремим незалежним класом антигіпертензивних препаратів із відмінною переносимістю, що забезпечує збільшення прихильності до лікування. Як найновітнішому класу антигіпертензивних засобів БРА притаманні довші періоди напіврозпаду, більша ефективність та триваліша дія (Abraham et al., 2015). За міжнародними рекомендаціями, більшість пацієнтів з АГ для досягнення цільового артеріального тиску потребує комбінації препаратів. Стратегія монотерапії, навіть у разі застосування повної дози препарату, як правило, є безуспішною, тому для ефективного та стійкого контролю артеріального тиску в пацієнтів з АГ часто необхідно призначати більш ніж один препарат (Egan et al., 2012; Tocci et al., 2020). Серед комбінованих схем лікування ефективним є поєднання інгібіторів РАС та БКК. У дослідженні C. Chi et al. (2016) виявлено, що комбінація валсартану з амлодипіном має кращий комплаєнс завдяки потенційним контррегуляторним механізмам дії, що посилює антигіпертензивний ефект. За результатами дослідження The EXCITE, підтверджено ефективність застосування комбінації валсартану і амлодипіну (Sison et al., 2014).

На фармринку України препаратом фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном, що повністю відповідає стандартам лікування більшості категорій пацієнтів з АГ, є Діфорс (виробник компанія «Асіно Україна»).

У метааналізі B. Sherrill et al. (2011) вивчали прихильність до терапії та її тривалість у пацієнтів, які приймали комбіновані антигіпертензивні засоби в одній лікарській формі порівняно з окремими еквівалентними препаратами. Прихильність до застосування однієї лікарської форми була на 8% вищою в пацієнтів, які до цього не приймали антигіпертензивні препарати, і на 14% вищою в тих, хто раніше отримував комбінації окремих препаратів. Одна таблетка Діфорс може містити амлодипін / валсартан у дозуванні 5/80, 5/160 або 10/160 мг. Це дає змогу застосовувати препарат з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта. Приймання фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном забезпечує антигіпертензивний ефект протягом 24 год до застосування наступної дози препарату (Qi-Fang et al., 2019).

Серед інших ефективних комбінацій препаратів – валсартан і гідрохлортіазид. Завдяки різним механізмам дії перевагами такого поєднання є синергічний гіпотензивний ефект, що зменшує побічні реакції та ризики ускладнень і смертності. Діуретики спричинюють активацію РААС, але БРА протидіють цьому, що дає змогу пацієнту отримати максимальні переваги індукованого діуретиками зменшення кількості натрію. Взаємодоповнювальна дія покращує переносимість ліків, оскільки допомагає знизити терапевтичні дози окремих компонентів комбінації. БРА мінімізують такі несприятливі метаболічні ефекти, асоційовані з прийманням діуретиків, як гіпокаліємія, гіперурикемія, порушення толерантності до глюкози (Sica et al., 2011).

В обсерваційному дослідженні M. Abts et al. (2006) вивчали зниження АТ у 17 242 пацієнтів із неконтрольованою АГ (середній початковий рівень АТ 165,4/95,8 мм рт. ст.), які отримували комбінацію валсартану (160 мг) і гідрохлоротіазиду (12,5 мг). АТ фіксували на початковому рівні та через 1 і 3 міс., ефективність оцінювали як зміну АТ проти вихідного рівня в останній момент часу. Зокрема, середній систолічний і діастолічний АТ знизились на -27,0 мм рт. ст. і -13,7 мм рт. ст. із більшим ефектом у пацієнтів, які раніше не лікувалися, або з вищим вихідним рівнем АТ. Загальний рівень відповіді, як зазначають дослідники, був високим (78%). А низький рівень побічних ефектів підтверджує хороший профіль переносимості та придатність для тривалого застосування антигіпертензивних схем, що містять валсартан.

Сьогодні на фармринку України доступний антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик, Діокор (виробник компанія «Асіно Україна»). Препарат містить фіксовану комбінацію валсартан / гідрохлортіазид у дозуванні 80/12,5 мг або 160/12,5 мг. Застосування препаратів Діокор і Діфорс лише раз на добу (згідно з індивідуальним дозуванням) підвищує прихильність пацієнта до терапії, а отже, і контроль АГ.

Підготувала ***Ольга Загора***

UA-DIFO-PUB-052023-021

Фармакотерапія первинного остеопорозу або низької кісткової маси для запобігання переломам у дорослих

На початку 2023 року Американська колегія лікарів (ACP, 2023) опублікувала клінічні настанови, які є оновленням рекомендацій 2017 року з фармакотерапії первинного остеопорозу або низької кісткової маси (остеопенії) для профілактики переломів (Qaseem et al., 2023). Зокрема, з'явилися нові докази щодо ефективності паратгормон-подібних пептидів (ПТГпП) та інгібіторів склеростину, порівняльного впливу різних методів лікування (наприклад, у чоловіків), а також вартості втручань, що ґрунтуються на результатах систематичного огляду та мережевого метааналізу, виконаних ACP (Ayers et al., 2023). Пропонуємо до вашої уваги огляд настанов A. Qaseem et al. «Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians», опублікованих у виданні Ann Intern Med. (2023; 176:224-238).

Для первинного остеопорозу характерне зниження маси, щільності та відповідно міцності кісток і підвищення ризику переломів. Переломи можуть трапитися в будь-якій кістці, але найпоширенішими є переломи шийки стегнової кістки й хребта, на частку яких припадає до 42% остеопоротичних переломів. Згідно з визначенням ACP низьку кісткову масу реєструють, якщо мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у шийці стегнової кістки і(або) хребцях поперекового відділу хребта на 1-2,5 СВ (стандартизоване відхилення від показника у здорових осіб тієї самої статі) нижча за середню МЩКТ молодої жінки, а остеопороз діагностують, якщо МЩКТ у шийці стегнової кістки і(або) хребцях поперекового відділу хребта на ≥2,5 СВ нижча за середню МЩКТ молодої жінки (Qaseem et al., 2023).

Остеопороз може виявлятися в жінок у період постменопаузи і в чоловіків віком ≥50 років, якщо Т-критерій для шийки стегнової кістки і(або) хребців поперекового відділу хребта становить -2,5 або менше (у деяких ситуаціях може бути застосована ділянка 33% променевої кістки). Референтний стандарт Т-критерію розраховують для жінок європеоїдної раси віком 20-29 років, дані яких занесені до бази NHANES III. Цей референс використовують для чоловіків усіх етнічних груп. Поширеність остеопоротичних переломів у США із часом зростає серед жінок, але не серед чоловіків (Sarafrazi et al., 2021; Looker et al., 2017).

Водночас чоловіки з остеопоротичним переломом шийки стегнової кістки мають більшу захворюваність і смертність, ніж жінки з таким переломом, та рідше за жінок отримують профілактичне лікування переломів (Roux et al., 2021).

Оновлення рекомендацій із фармакотерапії первинного остеопорозу або низької кісткової маси для профілактики переломів ґрунтується на результатах систематичного огляду та мережевого метааналізу, виконаних Центром ACP із доказових оглядів за фінансування ACP. Зокрема, виконано оцінювання доказових даних щодо таких препаратів: аналог ПТГпП (абалопаратид), бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризедронат, золедронат), інгібітор ліганда рецептора-активатора ядерного фактора кВ (RANK) (деносумаб), рекомбінантний людський паратгормон (рекомбінантний ПТГ) (терипартид), інгібітори склеростину (ромосозумаб) і селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) (базедоксифен, ралоксифен). Також вивчали ефективність та безпечність активних препаратів із бісфосфонатами. Нових даних щодо застосування естрогенів, тривалості та переривання лікування, моніторингу МЩКТ у цьому оновленні немає, але комітет із клінічних настанов ACP розглядатиме їх у процесі «живого» перегляду настанов (Fink et al., 2019; Kline et al., 2021).

Досліджувана популяція — дорослі (жінки в пре- та постменопаузі, а також чоловіки) із низькою кістковою масою або первинним остеопорозом. Лікування вторинного остеопорозу в осіб з онкологічними захворюваннями та іншою серйозною патологією виходить за межі цієї настанови (Hassett et al., 2020; Joseph et al., 2019; Shapiro et al., 2019).

Оцінювані критичні результати охоплювали характер переломів (виявлених клінічно, а потім підтверджених рентгенологічно або виявлених рентгенологічно), функціональний статус і якість життя пацієнта, серйозні побічні ефекти. Важливими результатами були випадки припинення лікування через побічні ефекти. Під час оцінювання користі різних препаратів брали до уваги частоту переломів впродовж довшого (≥36 міс.) і коротшого періодів (від 12 до 36 міс.) (Willems et al., 2022). Пріоритетними вважали переваги і шкоду, що тривали принаймні 36 міс. (Ayers et al., 2023).

Клінічні результати в межах кожного дослідження зараховували до однієї часової точки (від 12 до 36 міс. або ≥36 міс.). Пріоритетними вважали запобігання переломам шийки стегнової кістки та виявленим за симптомами переломам хребців, за якими йшла профілактика будь-яких виявлених клінічно або рентгенологічно переломів хребців на підставі високого ризику інвалідності, госпіталізації, захворюваності та смертності в осіб із клінічно встановленими переломами та високого ризику майбутніх переломів у популяції з рентгенологічно виявленими переломами (Lee et al., 2021; Rizkallah et al., 2020; Nevitt et al., 1998).

Перевагу було надано серйозним побічним ефектам, про які повідомляли в рандомізованих контрольованих (РКД) і обсерваційних дослідженнях, оскільки вони є клінічно важливішими, ніж припинення застосування препарату через небажані явища, дані про які зазвичай доступні лише в РКД.

Таблиця. **Ранжування доказів і рекомендацій за системою GRADE**

Якість доказів			
Висока	Упевненість, що дійсний ефект близький до очікуваного (втручання приведе до сподіваного результату)		
Середня	Помірна впевненість щодо ефекту: дійсний результат, ймовірно, буде близьким до очікуваного, але є ймовірність того, що він суттєво відрізнятиметься від передбачуваного (втручання «ймовірно, приведе» до ефекту)		
Низька	Упевненість щодо ефекту є обмеженою: дійсний результат може суттєво відрізнятися від очікуваного (втручання «може привести» до ефекту)		
Сила рекомендацій			
Сила	**Користь / ризик**	**Популяція пацієнтів**	**Вплив на політику**
Сильні (ACP рекомендує)	Упевненість, що користь явно переважатимуть ризики, або навпаки	Загалом стосується майже всіх пацієнтів за звичних обставин	Лише сильні рекомендації можуть розглядатися як якісні індикатори для розроблення програм контролю, звітності та фінансування
Умовні (ACP пропонує)	Переваги, ймовірно, переважатимуть ризики, або навпаки, але є серйозна невизначеність	Стосується багатьох пацієнтів, але може відрізнятися залежно від обставин або цінностей та їхніх уподобань	Потребуватиме дискусій і залучення багатьох зацікавлених сторін. Найімовірніше така політика відрізнятиметься в різних регіонах. Індикатори якості мають фокусуватися на тому, що відбулося обговорення варіантів ведення пацієнта

Адаптовано за H. Schunemann et al., 2013.

Баланс між користю і шкодою визначали за напрямом та величиною ефектів лікування для всіх варіантів результатів і достовірності доказів.

Комітет із клінічних настанов розробив ці настанови згідно з процесом ACP, описаним A. Qaseem et al. (2019), із використанням таблиць «від доказів до рішення» та системи GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (таблиця).

Зниження ризику переломів у дорослих з остеопорозом

Рекомендація 1a

ACP рекомендує клініцистам застосовувати бісфосфонати за початкової фармакотерапії для зниження ризику переломів у жінок у постменопаузі зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу (сильна рекомендація; докази високої якості).

Рекомендація 2a

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор ліганду RANK за фармакотерапії другої лінії для зниження ризику переломів у жінок у постменопаузі зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу та протипоказаннями до застосування бісфосфонатів або досвідом побічних ефектів від нього (умовна рекомендація; докази середньої якості).

Рекомендація 1b

ACP пропонує клініцистам використовувати бісфосфонати за початкової фармакотерапії для зниження ризику переломів у чоловіків зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу (умовна рекомендація; докази низької якості).

Рекомендації 2b

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор ліганду RANK за фармакотерапії другої лінії для зниження ризику переломів у чоловіків зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу та протипоказаннями до застосування бісфосфонатів або досвідом побічних ефектів від нього(умовна рекомендація; докази низької якості).

Обґрунтування

Бісфосфонати слід використовувати як засіб терапії першої лінії як у жінок, так і в чоловіків із первинним остеопорозом. У жінок у постменопаузі та чоловіків з остеопорозом бісфосфонати мали найкраще співвідношення щодо користі, ризиків, уподобань пацієнтів і вартості серед класів препаратів, розглянутих ACP. Однак в обсерваційних дослідженнях терапія бісфосфонатами була пов'язана з підвищеним ризиком остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки порівняно з особами з остеопорозом, які не отримували бісфосфонатів (*низька якість доказів*).

Крім клінічних переваг, бісфосфонати є значно дешевшими за інші лікарські засоби та наявні у вигляді генеричних препаратів. Ці рекомендації стосуються бісфосфонатів, які досліджували у відповідних РКД (алендронат, ризедронат або золедронат). Нині бракує доказів того, що ібандронат знижує ризик переломів стегнової кістки. Інгібітор ліганду RANK (деносумаб) може застосовуватися як засіб другої лінії як у жінок, так і у чоловіків із високим ризиком переломів.

Отримані в РКД докази продемонстрували, що деносумаб забезпечує тривалу користь у жінок у постменопаузі з первинним остеопорозом, в анамнезі яких були остеопоротичні переломи та застосування бісфосфонатів. В обсерваційних дослідженнях застосування деносумабу було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки (*низька якість доказів*) (Ayers et al., 2023).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Користь і ризики застосування бісфосфонатів

Докази з мережевого метааналізу свідчать про брак більшої користі застосування інших препаратів порівняно з бісфосфонатами. Під час РКД отримано докази високої якості щодо зниження бісфосфонатами ризику переломів шийки стегнової кістки (абсолютна різниця ризиків [АРР] мінус 6 подій на 1 тис. пацієнтів), клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 18 подій на 1 тис. осіб), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 24 події на 1 тис. пацієнтів) і виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 24 події на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо через щонайменше 36 міс. після початку терапії.

У РКД отримано докази високої якості про відсутність різниці між бісфосфонатами і плацебо щодо частоти серйозних побічних ефектів і припинення застосування препарату через побічну дію принаймні через 3 роки після початку терапії. Однак в обсерваційних дослідженнях є докази, що бісфосфонати пов'язані з вищим ризиком розвитку остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки (скориговане відношення ризиків [ВР] з об'єднаних даних 5 досліджень 3,4; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,9-5,2; докази низької якості) принаймні від 2 до 3 років після початку лікування порівняно з пацієнтами з остеопорозом, які не отримували бісфосфонати, хоча такі події були рідкісними (остеонекроз щелепи розвивався в 0,01-0,3%осіб, які приймали бісфосфонати). Довша тривалість лікування бісфосфонатами могла бути пов'язана з вищим ризиком остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки.

Докази, отримані в РКД, свідчать, що може не бути різниці між бісфосфонатами і деносумабом щодо зниження ризику переломів у разі застосування впродовж 36 міс. або довше (*докази низької якості*). Ралоксифен, ймовірно, знижував частоту рентгенологічно підтверджених переломів порівняно з плацебо, але збільшував ризик припинення застосування препарату через побічну дію в РКД та був пов'язаний із вищим ризиком венозної тромбоемболії в обсерваційних дослідженнях. Дослідження з коротшим періодом спостереження (12-36 міс.) не довели більшої користі інших препаратів порівняно з бісфосфонатами (Ayers et al., 2023).

Інгібітори ліганду RANK (деносумаб)

На сьогодні деносумаб є єдиним інгібітором ліганду RANK на фармацевтичному ринку. У РКД доведено, що деносумаб знижує ризик клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 16 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази високої якості*) та, ймовірно, ризик переломів шийки стегнової кістки (АРР мінус 4 події на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 14 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*) та виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 48 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*) за оцінки результатів щонайменше через 3 роки після початку терапії. Деносумаб, ймовірно, знижує ризик виявлених рентгенологічно переломів хребців за коротшого періоду спостереження (12-36 міс.) (АРР мінус 64 події на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*).

За отриманими в РКД доказами, ймовірно, за частотою серйозних побічних ефектів та припинення застосування препарату через побічну дію впродовж 36 міс. спостереження немає різниці між деносумабом і плацебо та деносумабом і бісфосфонатами (*докази середньої якості*).

Лікування у чоловіків

Наразі бракує доказів того, що користь і ризик зазначених методів лікування первинного остеопорозу та низької кісткової маси залежать від статі пацієнта. Докази обмежуються впливом бісфосфонатів на ризик переломів у чоловіків із первинним остеопорозом. Автори настанов доповнили висновки, основані на доказах низької якості, щодо впливу лікування бісфосфонатами на чоловіків за допомогою екстраполяції результатів досліджень, у яких брали участь жінки, щоб рекомендувати однакові препарати першої та другої ліній для лікування пацієнтів обох статей. Через такий непрямий підхід автори знизили загальну якість доказів (*до низької*) та силу рекомендацій відповідно (*до умовної*) (Ayers et al., 2023).

У систематичному огляді Ch. Ayers et al. (2023) розглянули шість РКД та чотири обсерваційні дослідження, у яких брали участь лише чоловіки з остеопорозом або пацієнти, стратифіковані за статтю. Під час РКД було продемонстровано, що бісфосфонати в чоловіків можуть знижувати ризик виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 140 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо за оцінювання результатів щонайменше через 36 міс. після початку терапії (*докази низької якості*).

У жодному РКД не вивчали вплив терапії на ризик перелому хребців, і бісфосфонати, ймовірно, не знижували ризик інших переломів. Спостереження за пацієнтами-чоловіками в РКД упродовж 12-36 міс. після початку лікування бісфосфонатами не виявило підвищення ризику виникнення серйозних побічних ефектів (*докази високої якості*), припинення терапії через побічні ефекти (*докази середньої якості*) та розвитку фібриляції передсердь (*докази низької якості*).

Триваліше лікування в чоловіків було пов'язане з підвищеним ризиком атипових переломів стегнової кістки та остеонекрозу щелепи. Щодо інших побічних ефектів, то золедронат підвищував ймовірність виникнення пірексії, міалгії та артралгії (Boonen et al., 2011, 2012; Nakamura et al., 2017).

Застосовність рекомендацій

Здебільшого у дослідженнях брали участь дорослі пацієнти з високим ризиком переломів, хоча характеристики ризику відрізнялися через використання різних шкал і різну частку пацієнтів із переломами хребців в анамнезі на початку різних РКД

Чинники ризику остеопоротичних переломів:

- Вік.
- Жіноча стать.
- Постменопауза (у жінок).
- Гіпогонадизм або передчасна оваріальна недостатність.
- Низька маса тіла.
- Переломи шийки стегнової кістки в батьків.
- Належність до європеоїдної раси (у представників європеоїдної раси ризик вищий, ніж у негроїдної раси).
- Попередній виявлений за симптомами або морфометричний перелом хребця.
- Попередні переломи, пов'язані з мінімальними травмами (тобто попередні остеопоротичні переломи).
- Ревматоїдний артрит.
- Куріння.
- Вживання алкоголю (≥3 стандартні дози на день).
- Низька мінеральна щільність кісток.
- Дефіцит вітаміну D.
- Низьке споживання кальцію.
- Гіперкіфоз.
- Падіння та іммобілізація.
- Тривале застосування деяких медикаментів (зокрема, глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, антиконвульсантів, інгібіторів ароматази, протиракових хіміопрепаратів, агоністів гонадотропін-рилізинг-гормонів) (Beaudoin et al., 2019; El-Hajj Fuleihan et al., 2017; Kanis et al., 2017; Marques et al., 2015).

У первинних дослідженнях не завжди повідомляли про відповідь на попереднє лікування, хоча більшість із них допускала попереднє лікування бісфосфонатами. Лише бісфосфонати були протестовані як засоби терапії першої лінії в пацієнтів, які раніше не отримували лікування. У первинних дослідженнях брали участь дорослі з остеопорозом, які вже приймали вітамін D, кальцій або обидва препарати. Більшість досліджень відбувалася за участю жінок і дуже невеликої кількості чоловіків із первинним остеопорозом, але деякі РКД оцінювали вплив золедронату на чоловіків з остеопорозом (Ayers et al., 2023).

Уподобання пацієнтів

Обмежені дані щодо переваг пероральних або ін'єкційних препаратів, засвідчили, що жінки однаково оцінювали ефективність і побічні дії лікування, а також зручність приймання препаратів та їх вплив на повсякденний розпорядок дня (жінки віддавали перевагу рідшому застосуванню, пероральній та ін'єкційній формі замість пероральної, якщо її використовували рідше) (Barrionuevo et al., 2019; Morizio et al., 2018).

Тривалість лікування та витрати на нього вважали надзвичайно важливими чинниками. Бісфосфонати можна приймати у різній формі і з різною частотою, що дає пацієнтам можливість адаптувати лікування до власних уподобань.

Вартість лікування

За даними американської федеральної програми медичного страхування Medicare, бісфосфонати значно дешевші за інші класи препаратів, при цьому генеричні бісфосфонати (пероральний алендронат або внутрішньовенний золедронат) були найдешевшими порівняно з оригінальними препаратами. Загальна вартість лікування була вищою за застосування ін'єкційних внутрішньовенних препаратів, оскільки охоплювала відшкодування витрат на відвідування клініки, витрати на інфузії (внутрішньовенні) та потенційні пропущені робочі години для пацієнтів, які працюють. Згідно з висновками систематичних оглядів, найбільш економічно ефективним варіантом початкової терапії постменопаузального остеопорозу є генеричний золедронат або пероральний алендронат (Ayers et al., 2023; Albert et al., 2017).

Максимальну користь бісфосфонатів відзначують у пацієнтів із високим початковим ризиком переломів (Ayers et al., 2023). У цих дослідженнях не розглядали питання низької прихильності до лікування пероральними бісфосфонатами або додаткові витрати, пов'язані з ін'єкційними або оригінальними препаратами. Абсолютна вартість застосування деносумабу, ромосозумабу або терипаратиду є вищою, оскільки після припинення їх застосування слід продовжити лікування альтернативним препаратом для запобігання переломам, пов'язаним з ефектом рикошету. Доказів з опублікованих аналізів ефективності витрат (cost-effectiveness analysis, CEA) було недостатньо, щоб зробити висновок про економічну цінність препаратів для лікування остеопорозу. До останнього систематичного огляду CEA препаратів для лікування остеопорозу увійшли 12 CEA.

На економічну ефективність наявних препаратів мають вплив: ризик переломів, величина впливу ліків на зниження ризику переломів, прихильність до лікування, а також вартість ліків (Li et al., 2021).

Єдиний із цих CEA, проведений у США (Silverman et al., 2015), продемонстрував, що деносумаб є економічно ефективнішим порівняно з іншими методами лікування остеопорозу в літніх американських чоловіків, на основі непрямих доказів, отриманих в одному РКД у жінок у постменопаузі (McClung et al., 2012).

Рекомендація 3

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор склеростину (ромосозумаб) (середня якість доказів) або рекомбінантний паратиреоїдний гормон (ПТГ) (терипаратид) (низька якість доказів), із наступним прийманням бісфосфонатів для зниження ризику переломів тільки в жінок із первинним остеопорозом і дуже високим ризиком переломів (умовна рекомендація).

Обґрунтування

Зокрема, продемонстровано, що через 24 міс. застосування ПТГ (терипаратиду) або інгібітора склеростину (ромосозумабу) користь може переважувати ризики лише в обмеженій популяції жінок у постменопаузі (середній вік >74 років) з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів (Ayers et al., 2023; Saag et al., 2017; Cosman et al., 2016, 2018; Nakamura et al., 2012; Fujita et al., 2014).

Рекомендації ґрунтуються на результатах оцінювання в РКД груп дуже високого ризику (Saag et al., 2017; Neer et al., 2001).

Як зазначають дослідники, дуже високий ризик був пов'язаний зі старшим віком, нещодавнім переломом (зокрема, протягом попередніх 12 міс.), множинними остеопоротичними переломами в анамнезі, множинними чинниками ризику остеопоротичних переломів або з невдачами інших варіантів терапії остеопорозу (Davis et al., 2020; Al-Saleh et al., 2020; Sanchez-Rodriguez et al., 2020; Kanis et al., 2021).

Ромосозумаб є єдиним на фармацевтичному ринку інгібітором склеростину, а терипаратид — єдиним рекомбінантним ПТГ. Припинення застосування

ромосозумабу або терипаратиду може призводити до швидкої втрати кісткової маси й підвищення ризику переломів та потребує призначення антирезорбтивних агентів (McClung et al., 2018; Leder et al., 2015). Вказана рекомендація є умовною для жінок, тому не надається чоловікам.

Застосування рекомбінантного ПТГ (терипаратиду)

У жодному з використаних в огляді досліджень не оцінювали довгострокові переваги застосування терипаратиду. Зокрема, терипаратид знижував ризик будь-яких клінічно виявлених переломів та рентгенологічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 27 і 69 подій на 1 тис. осіб відповідно) (*докази високої якості*) та міг знижувати ризик виявлених за симптомами переломів хребців (АРР мінус 45 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази низької якості*) порівняно з плацебо за оцінювання результатів через 24 міс. після початку лікування, проте міг не впливати на ризик перелому шийки стегна (*низька якість доказів*).

За доказами, отриманими в РКД, терипаратид, імовірно, не підвищував ризик виникнення серйозних побічних ефектів (*докази низької якості*), але, можливо, мав вищий ризик припинення застосування через побічну дію за спостереження впродовж 36 і 24 міс. (АРР плюс 127 і 17 подій на 1 тис. пацієнтів відповідно) (*середня якість доказів*), передусім через нудоту, запаморочення, блювання, головний біль, прискорене серцебиття, судоми ніг (Ayers et al., 2023).

За результатами порівняння ефективності терипаратиду і бісфосфонатів через 24 міс. після початку лікування, терипаратид, ймовірно, знижував ризик виявлених рентгенографічно переломів хребців (АРР мінус 66 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*), міг знижувати ризик будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 46 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази низької якості*) та не підвищувати ризик серйозних побічних ефектів (*докази низької якості*) або припинення застосування через побічну дію (*докази середньої якості*). Хоча за довшого застосування – упродовж 36 міс. – для терипаратиду ризик припинення застосування через побічну дію міг бути вищим, ніж для бісфосфонатів (відношення ризиків 3:1) (*докази низької якості*). Нині бракує доказів щодо користі та ризиків терапії бісфосфонатами через 72 тиж. застосування терипаратиду та загалом переважно невивченою залишається безпечність терипаратиду за тривалого лікування (Hagino et al., 2021).

Застосування інгібітора склеростину (ромосозумаб)

У жодному з використаних в огляді досліджень не оцінювали довгострокові переваги й ризики застосування ромосозумабу або вплив препарату на ризик перелому шийки стегна. За даними РКД, у яких оцінювали результати лікування ромосозумабом через 12-36 міс. (*докази середньої якості*), препарат, імовірно, знижує ризик клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 4 події на 1 тис. пацієнтів), рентгенологічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 13 подій на 1 тис. пацієнтів) та будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 9 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо (Ayers et al., 2023). Порівняння ефективності ромосозумабу і бісфосфонатів впродовж 24 міс. після початку лікування продемонструвало, що переваги ромосозумабу через 12 міс. стають незначущими для будь-яких клінічно переломів і виявлених рентгенологічно переломів хребців (*докази низької і середньої якості*).

У РКД доведено, що ромосозумаб, ймовірно, не підвищує ризик серйозних побічних ефектів або припинення застосування через побічну дію порівняно з плацебо (*докази середньої якості*). Препарат підвищує ризик серцево-судинних подій порівняно з алендронатом (відношення ризиків 1,9 [ДІ від 1,1 до 3,1]) (Saag et al., 2017).

Послідовність терапії

У РКД отримано лише обмежену кількість переконливих доказів щодо послідовної терапії бісфосфонатами після початкового застосування деносумабу, ромосозумабу або терипаратиду (Miller et al., 2021).

В одному великому РКД (Saag et al., 2017) продемонстровано, що застосування ромосозумабу, а потім алендронату, ймовірно, знижує ризик клінічно виявлених переломів порівняно з плацебо, а також знижує ризик переломів шийки стегна (АРР мінус 12 подій на 1 тис. пацієнтів), клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 13 подій на 1 тис. пацієнтів), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 33 події на 1 тис. пацієнтів) і виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 40 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з терапією тільки бісфосфонатами за оцінювання результатів упродовж 12-36 міс. після початку лікування, без підвищення ризику серйозних побічних ефектів або припинення лікування через побічну дію (*докази середньої якості*) (Ayers et al., 2023).

Застосовність рекомендації

У перших дослідженнях ромосозумабу або терипаратиду брали участь жінки в постменопаузі (середній вік >74 років) з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів, які вже приймали вітамін D, кальцій або обидва препарати. Ця рекомендація є умовною для жінок, тому не надається чоловікам (Ayers et al., 2023).

Витрати

Терипаратид є найдорожчим із розглянутих препаратів. Ромосозумаб дорожчий за бісфосфонати, але дешевший за деносумаб. Ромосозумаб і терипаратид вводять підшкірно, але терипаратид можна вводити самостійно, тоді як ромосозумаб часто вводять лікарі, що збільшує загальну вартість лікування. Оскільки після відміни терипаратиду і ромозозумабу слід призначати бісфосфонати, абсолютна вартість буде вищою, ніж монотерапії, хоча економічну ефективність послідовної терапії не досліджували.

Зниження ризику переломів у дорослих зі зниженою кістковою масою

Рекомендація 4

АСР пропонує клініцистам застосовувати індивідуальний підхід щодо початку фармакотерапії бісфосфонатами в жінок віком >65 років без зниження кісткової маси для зменшення ризику переломів (умовна рекомендація; низький рівень доказовості).

Обґрунтування

Докази щодо лікування дорослих із низькою кістковою масою обмежені і передусім базуються на результатах єдиного дослідження за участю жінок похилого віку, яке показало, що золедронат може зменшувати ризик клінічно та рентгенологічно виявлених переломів хребців. Профілактика переломів у жінок із низькою кістковою масою має бути збалансована відносно шкоди й вартості бісфосфонатів на основі індивідуальної оцінки ризику переломів. Діагностичні критерії низької кісткової маси в жінок у первинних дослідженнях були різними. Ефективність конкретних бісфосфонатів у жінок із низькою кістковою масою безпосередньо не оцінювали. Систематичний огляд не виявив жодного дослідження, яке б повідомляло про результати лікування переломів у чоловіків із низькою кістковою масою або про відмінності в результатах лікування залежно від статі. Оскільки достовірність доказів у жінок була низькою, подальша екстраполяція знизила достовірність доказів у чоловіків до такої, якої недостатньої для формування рекомендації (Ayers et al., 2023).

Користь і ризик застосування бісфосфонатів

У довготривалому РКД (6 років) за участю жінок старшого віку з низькою кістковою масою золедронат міг зменшувати ризик будь-яких виявлених за симптомами переломів і виявлених рентгенологічно переломів хребців, хоча докази щодо впливу на ризик перелому шийки стегна, припинення застосування препарату через побічну дію або ризик розвитку фібриляції передсердь були низької якості (Reid et al., 2018, 2019).

Не виявлено відмінностей між золендронатом і плацебо щодо серйозних побічних ефектів. Докази щодо впливу алендронату або ризедронату на ризик переломів були обмеженими і недостатніми (Ayers et al., 2023).

Застосовність рекомендації

У РКД брали участь жінки віком >65 років із низькою мінеральною щільністю всієї стегнової кістки або шийки стегнової кістки з обох боків. Також у дослідженні брали участь жінки з остеопорозом в одній локалізації, нехребцевим переломом в анамнезі (у 24%), хребцевим переломом (у 13%) і медіанним 10-річним ризиком остеопоротичного перелому 12% (Reid et al., 2018).

Вартість лікування

Спеціальні аналізи ефективності витрат на запобігання переломам у пацієнтів із низькою кістковою масою не проводили.

Клінічні міркування

Основні клінічні аспекти терапії:

- Лікарі мають призначати генеричні препарати, якщо це можливо.
- Фахівці, які лікують пацієнтів з остеопорозом, мають сприяти дотриманню рекомендованого лікування та модифікації способу життя, зокрема регулярному виконанню фізичних вправ, та надавати консультації щодо профілактики падінь.
- Адекватне споживання кальцію та вітаміну D має бути частиною профілактики переломів у всіх дорослих із низькою кістковою масою або остеопорозом.
- Лікарі мають оцінювати базовий ризик переломів на підставі індивідуальної оцінки МЩКТ, переломів в анамнезі, відповіді на попереднє лікування остеопорозу та множинних чинників ризику переломів. Для цього можуть бути використані доступні інструменти оцінювання ризику (не оцінювалися в систематичному огляді Ch. Ayers et al. (2023) або настанові).
- Наявні дані свідчать, що збільшення тривалості терапії бісфосфонатами понад 3-5 років знижує ризик нових переломів хребців, але не ризик інших переломів (Ayers et al., 2023; Black et al., 2012; Black et al., 2006, 2015).
- Водночас є підвищений ризик довгострокової шкоди, тому лікарі мають розглядати можливість припинення лікування бісфосфонатами через 5 років, якщо пацієнт не має вагомих показань для продовження лікування (Ayers et al., 2023).
- Рішення про тимчасове припинення лікування бісфосфонатами та його тривалість має бути індивідуальним і ґрунтуватися на базовому ризику переломів, типі препарату та періоді його напіввиведення з кісткової тканини, співвідношенні користі та шкоди (підвищений ризик переломів внаслідок припинення застосування препарату).
- Жінкам, які приймали анаболічні препарати, після припинення їх застосування треба запропонувати антирезорбтивний засіб для збереження досягнутих результатів і через серйозний ризик переломів та множинних переломів хребців (McClung et al., 2018 Leder et al., 2015; Reid et al., 2022).
- Пацієнти похилого віку (наприклад, віком >65 років) з остеопорозом можуть мати підвищений ризик падінь та інших небажаних явищ через поліпрагмазію або медикаментозну взаємодію. За індивідуального призначення лікування треба враховувати протипоказання та застереження щодо препаратів, призначених для лікування остеопорозу, на підставі супутніх захворювань і можливих медикаментозних взаємодій, а також переглядати інші лікарські засоби, які приймає пацієнт, щодо підвищення ризику падінь і переломів.
- Під час прийняття рішень щодо лікування вторинного остеопорозу в трансгендерних осіб слід брати до уваги потенційний ризик переломів, анамнез гонадектомії (зокрема, вік, коли виконували втручання) та терапії статевими стероїдами.

Автори настанов також звертають увагу на питання, які потребують подальшого вивчення, а саме:

1) порівняння користі та ризиків довгострокового застосування всіх доступних засобів у пацієнтів із первинним остеопорозом або низькою кістковою масою, особливо в популяціях, які мало досліджувалися (зокрема, чоловіки, жінки в пременопаузі, особи з мультиморбідністю та поліфармацією та ін.);

2) зв'язок між відповіддю на лікування та базовим ризиком переломів;

3) користь і ризики аналогів ПТГпП (абалопаратид) і селективних модуляторів рецепторів естрогену (СМРЕ) (наприклад, базедоксифен, ралоксифен).

Підготувала ***Тетяна Ткаченко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті https://www.acpjournals.org

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРІКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ*

* давньоримський політик
Гай Юлій Цезар страждав на подагру

- **Подафеб** є **біоеквівалентним** оригінальному препарату
- **Подафеб — єдиний фебуксостат українського виробництва** повного циклу[1,2]

1. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):328—35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.

2. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout/ http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/1/29.full.pdf.

Реєстраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02. Наказ МОЗ України від 22.04.2022 № 673.
Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Еволюція доказових підходів до ведення пацієнтів із подагрою: що важливо знати

За матеріалами II Науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із метаболічними порушеннями» (23-24 лютого 2023 року)

Подагра – системне захворювання, основним етіологічним чинником якого є гіперурикемія (ГУ; збільшення вмісту сечової кислоти (СК) у сироватці крові вище рівня сатурації) із подальшим відкладенням у тканинах моноурату натрію та розвитком запального процесу.

За останні десятиліття не лише зросли поширеність та захворюваність на подагру, але й частота чинників ризику її виникнення. Про те, що подагра – це хвороба королів і аристократів, зараз згадують тільки в історичному значенні (як найдавніше захворювання, яке описував ще Гіпократ).

У межах II Науково-практичної конференції «Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із метаболічними порушеннями» прозвучали доповіді провідних ревматологів України, які були присвячені новим стандартам діагностики і лікування пацієнтів із подагрою.

Кандидат медичних наук, доцент Свінціцький Ігор Анатолійович (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ) висвітлив основні принципи ведення пацієнтів із подагричним артритом.

Найчастіше на подагру страждають мультиморбідні пацієнти. За останні десятиліття значно зросла кількість осіб, які ведуть нездоровий спосіб життя, вживають багато шкідливої їжі та мають низький рівень фізичної активності. У сучасних європейських рекомендаціях із діагностики подагри акцентується значна увага на чинниках ризику розвитку цього захворювання та коморбідних станах.

До значущих чинників ризику гіперурикемії належать вживання червоного м'яса, алкоголю, морепродуктів. За результатами досліджень канадських та американських учених, часте вживання солодких газованих напоїв на 85% збільшує ризик розвитку подагри (Choi et al., 2022).

Частіше подагричний артрит виникає у чоловіків, але випадки захворювання також реєструють і у жінок, особливо в постменопаузальний період.

Найпоширенішими коморбідними станами в разі розвитку подагри є:

- ожиріння;
- цукровий діабет (ЦД);
- ішемічна хвороба серця (ІХС);
- артеріальна гіпертензія (АГ);
- хронічна хвороба нирок (ХХН);
- сечокам'яна хвороба (рис. 1) (Choi et al., 2022).

До того ж, як зазначив доповідач, у пацієнтів із подагрою вказані коморбідні стани зустрічаються набагато частіше, ніж в осіб без подагри. Так, у деяких випадках поширеність коморбідних станів (зокрема, ЦД) вчетверо вища, ніж у пацієнтів, які не мають подагри.

За даними дослідження H.K. Choi et al. (2022), за останні 40 років поширеність АГ, ЦД, ХХН, гіперліпідемії та ін. лише зросла (рис. 2).

Тобто сьогодні лікарі все частіше мають справу із мультиморбідними пацієнтами.

Патогенез подагри

Нормальний рівень СК у плазмі крові людини становить 240-360 мкмоль/л, а гіперурикемією вважають рівень СК >360 мкмоль/л. Уразі досягнення рівня 404 мкмоль/л починається відкладення кристалів СК у тканинах, зокрема навколо суглобів (тофуси), що стає субстратом розвитку подагри.

Протягом тривалого періоду часу пацієнти можуть не знати про підвищений рівень СК, оскільки не мають явних симптомів, аж до першого гострого нападу. Зокрема, період до наступного нападу болю може тривати до 5 років. Але якщо не контролювати рівень СК ці часові проміжки ставатимуть коротшими, а інтенсивність болю – сильнішою, що в подальшому призведе до розвитку тяжкої подагри (Koshnin, 2009).

В оновлених настановах щодо харчування та способу життя Австрійського товариства ревматології та реабілітації (OGR, 2022) для пацієнтів із подагрою і гіперурикемією експерти наголошують на абсолютній потребі в мотивації серед цих хворих до виконання рекомендацій зі збалансованого харчування, фізичної активності, помірного вживання алкоголю (Sautner et al., 2022).

Гіперурикемія і подагра є незалежними чинниками ризику серцево-судинної смерті. Так, за даними популяційних досліджень, цей показник становить 4,5 випадку на 1000 пацієнто-років у популяції з нормальними рівнями СК, зокрема 5,6 випадку на 1000 пацієнто-років у разі гіперурикемії та 10,46 випадку на 1000 пацієнто-років у хворих на подагру (Kuo et al., 2010).

За результатами досліджень R.M. Keith et al. (2011) вживання вишневого концентрату або плодів вишні може допомогти підтримувати помірний рівень сечової кислоти в організмі людини. Результати дослідження продемонстрували, що це на 35% зменшувало симптоми подагри протягом декількох днів.

Клінічні ознаки

Для подагри характерний раптовий початок болю в суглобах (часто вночі), який супроводжується почервонінням і набряком в одному або обох перших плесно-фалангових суглобах. Для уражених суглобів характерне обмеження рухів. У разі тривалого перебігу подагри формуються тофуси (вузлики), найчастіше їх виявляють через 6 років після першого подагричного нападу. Запідозрити захворювання можливо й за наявності болю в інших суглобах (наприклад, середина стопи, кісточки, кисті, зап'ястя, лікті).

У пацієнтів із болісними, почервонілими та набряклими суглобами необхідно оцінити ймовірність септичного артриту, відкладання кристалів пірофосфату кальцію та запального артриту. Хронічний запальний біль у суглобах може свідчити про хронічний подагричний артрит (NICE, 2022).

Діагностика

У пацієнтів із клінічними ознаками подагри важливе значення має визначення сироваткового рівня СК. Якщо під час нападу він перебуває в межах нормальних значень, проте є обґрунтована підозра щодо діагнозу подагри, тоді його визначення необхідно повторити принаймні через 2 тижні після того, як мине атака.

З інструментальних методів діагностування використовують рентгенографію, ультразвукове дослідження (УЗД) або двохенергетичну комп'ютерну томографію (КТ) уражених суглобів. Аспірацію суглоба з мікроскопією синовіальної рідини (золотий стандарт діагностики) виконують за сумнівних випадків (NICE, 2022).

Основні принципи лікування гострого нападу подагричного артриту

Метою лікування гострого нападу подагричного артриту є максимально швидке й безпечне зниження інтенсивності

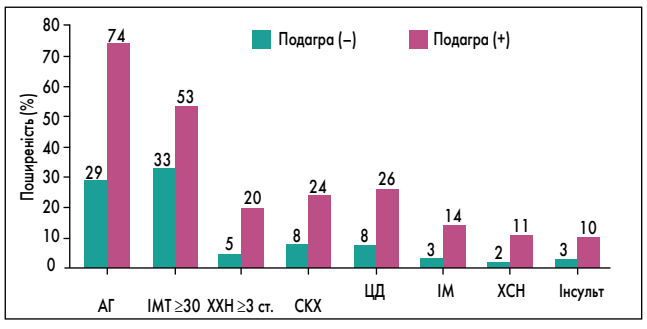


Рис. 1. Коморбідні стани за подагри

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ХХН – хронічна хвороба нирок; СКХ – сечокам'яна хвороба; ЦД – цукровий діабет; ІМ – інфаркт міокарда; ХСН – хронічна серцева недостатність.
Адаптовано за H.K. Choi et al., 2022.

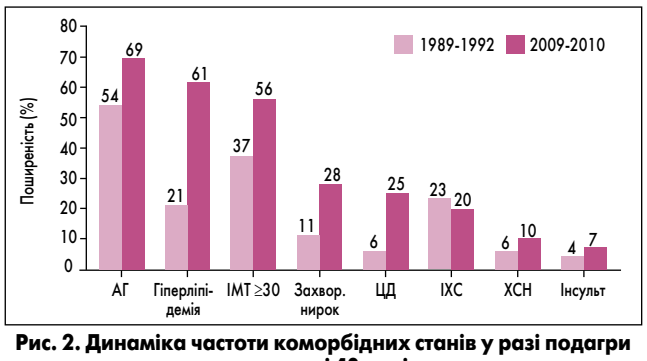


Рис. 2. Динаміка частоти коморбідних станів у разі подагри за останні 40 років

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ХХН – хронічна хвороба нирок; ЦД – цукровий діабет; ІХС – ішемічна хвороба серця; ХСН – хронічна серцева недостатність.
Адаптовано за H.K. Choi et al., 2022.

больового синдрому, відновлення функціональної здатності ураженого суглоба за нападу подагри, а також профілактика хронічного артриту, розвитку ускладнень і коморбідних станів.

Лікування має бути агресивним, у разі наявності тяжких атак доцільно застосовувати різні варіанти комбінацій препаратів. Зокрема, медикаментозна терапія гострого нападу подагри передбачає застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), глюкокортикоїдів (ГК) та/або колхіцину. Друга лінія лікування – інгібітори ІЛ-1. Серед додаткових заходів можливе використання локальних аплікацій із льодом і розвантаження ураженого суглоба (наприклад, ліжковий режим, підняте положення кінцівки).

Під час вибору медикаментозної терапії гострого артриту потрібно також враховувати наявність супутніх захворювань і приймання інших лікарських засобів, а також побажання пацієнта.

Уратзнижувальна терапія

Важливим завданням для лікаря є донести до пацієнта, що уратзнижувальна терапія (УЗТ) переважно продовжується після досягнення цільового сироваткового рівня СК та зазвичай є пожиттєвим лікуванням. Найоптимальніше розпочинати УЗТ слід через 2-4 тиж. після зникнення симптомів загострення. Призначають препарати у низьких стартових дозах із поступовим їх підвищенням протягом декількох тижнів-місяців. У разі частих нападів сучасні рекомендації наголошують на можливості і більш раннього початку УЗТ (зокрема, під час гострого нападу) (NICE, 2022).

Упродовж усього періоду підбору дози препаратів необхідний ретельний моніторинг – визначення рівнів СК, контролювання функції нирок, а також можливого розвитку небажаних побічних явищ.

На сьогодні для зниження сироваткового рівня СК схвалено три групи препаратів: інгібітори ксантиноксидази, урикозуричні та уриказні агенти.

Як зазначив Ігор Анатолійович, відповідно до положень настанови NICE (2022) препаратами першої лінії УЗТ є найчастіше як антигіперурикемічні засоби використовують алопуринол і фебуксостат.

Пацієнтам, які мають тяжкі супутні серцево-судинні захворювання (інфаркт міокарда, інсульт в анамнезі або нестабільну стенокардію), як першу лінію терапії рекомендовано застосовувати алопуринол. Втім, за рекомендаціями EULAR з управління серцево-судинним ризиком за ревматичних захворювань і патологій опорно-рухового апарату, у пацієнтів із подагрою не слід надавати перевагу конкретній УЗТ через наслідки для серцево-судинної системи (Drosos et al., 2022).

На українському фармринку флебуксостат представлений сучасним генеричним препаратом **Подафеб**. Це високоефективний гіпоурикемічний засіб, селективний інгібітор ксантиноксидази з подвійним шляхом виведення з організму (нирки / печінка – практично 50/50), що має переваги під час лікування пацієнтів із супутньою ХХН та АГ.

Сьогодні Подафеб – це єдиний препарат на фармацевтичному ринку України, для якого і виробник (повного циклу), і заявник є українською компанією. Подафеб пройшов дослідження біоеквівалентності та відповідає оригінальному фебуксостату. Вітчизняний препарат виробляється із субстанції, синтезованої в Іспанії, і має оптимальне співвідношення «ціна / якість».

Висновки

Підсумовуючи, Ігор Анатолійович наголосив, що подагра – це поширене хронічне захворювання суглобів, яке уражає від <1 до 6,8% населення. Крім того, показники поширеності та захворюваності на подагру продовжують зростати в усьому світі. Рання діагностика цього захворювання та виявлення коморбідних станів є вкрай важливими завданнями для лікаря-практика.

Подафеб – новий препарат вітчизняного виробника, який пройшов дослідження біоеквівалентності та разом із препаратом Алопуринол-КВ відіграють важливу роль у тривалій терапії пацієнтів із подагрою.

Підготувала ***Мар'яна Гнатів***

Амбулаторне моніторування артеріального тиску

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією д.мед.н., професора О.Й. Жарінова, д.мед.н., професора Ю.А. Іваніва та к.мед.н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «Амбулаторне моніторування артеріального тиску» II частини «Функціональні проби. Амбулаторне моніторування ЕКГ і артеріального тиску».

О.Й. Жарінов

Ю.А. Іванів

В.О. Куць

Амбулаторне моніторування артеріального тиску (АМАТ) – неінвазивний, повністю автоматизований метод дослідження, який дозволяє періодично реєструвати рівень АТ протягом тривалого періоду, зазвичай 24 год. Перший пристрій для АМАТ було створено A.T. Hinman et al. 1962 р. Над плечовою артерією розміщували мікрофон, пацієнт періодично нагнітав повітря в оклюзійну манжетку, а магнітофон реєстрував тиск у манжетці, ЕКГ і тони Короткова. Уже невдовзі було встановлено, що ураження органів-мішеней тісніше пов'язане із середнім показником АТ у денні години, ніж із випадковими клінічними (офісними) показниками АТ (Sokolow et al., 1966). Метод АМАТ забезпечує найбільш точне та різнобічне оцінювання рівня АТ і має самостійне значення для обстеження хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), на що вказано в узгоджених міжнародних рекомендаціях.

Показання

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця (AHA), обов'язкове показання для застосування АМАТ – діагностика гіпертензії «білого комірця» (ГБК) у пацієнтів із уперше виявленою АГ без ознак ураження органів-мішеней (Pickering et al., 2005). Цей стан найкраще діагностується саме за допомогою АМАТ, а також у разі самостійного вимірювання АТ у домашніх умовах. Очевидно, прогноз осіб із ГБК при багаторічному спостереженні гірший, ніж за нормальних показників АТ. У цих випадках періодичне проведення АМАТ – найкращий спосіб контролю стану пацієнтів. З іншого боку, виявлення ГБК може свідчити про відсутність негайної потреби у призначенні антигіпертензивних засобів, а отже, дає змогу зменшити загальні витрати на ведення осіб з АГ.

Метод АМАТ може бути корисним при обстеженні хворих зі зворотними епізодами синкопе або ортостатичною гіпотензією. Його доцільно використовувати для уточнення добової динаміки АТ у випадках, коли АГ є рефрактерною, тобто не піддається антигіпертензивній терапії кількома препаратами в адекватних дозуваннях. Застосування АМАТ забезпечує унікальні можливості виявлення ранкового підйому АТ, який асоційований зі зростанням ризику серцево- та церебросудинних подій, особливо в пацієнтів похилого віку, із порушеннями авторегуляції кровоплину в життєво важливих органах. Згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2012), уточнення характеру коливань АТ допомагає у виборі оптимального часу призначення антигіпертензивної терапії, спрямованої на профілактику ускладнень у ранковий та інші вразливі періоди доби.

Використання АМАТ дозволяє також уникнути недостатньої діагностики АГ у випадках, коли немає даних про значне підвищення АТ, але наявні ознаки ураження органів-мішеней. Поєднання нормальних клінічних показників АТ зі стійким підвищенням рівня АТ поза межами клініки визначають як зворотну ГБК, або масковану АГ. Пацієнти із маскованою АГ характеризуються вищим рівнем ризику серцево-судинних подій, ніж такі з адекватним зниженням АТ на тлі антигіпертензивної терапії (Дзяк та співавт., 2005).

Існують різноманітні докази того, що результати АМАТ точніше корелюють із виникненням уражень органів-мішеней, серцево-судинних подій і смертністю, ніж клінічні вимірювання АТ. Несприятливий прогноз перебігу захворювання може асоціюватися з відсутністю адекватного нічного зниження АТ. Очевидно, враховування динаміки рівня АТ у нічні години має самостійне діагностичне значення (Angeli et al., 2015).

Врешті-решт, здійснення АМАТ дозволяє вдосконалити підбір та оцінку ефективності медикаментозного лікування АТ. На відміну від клінічного вимірювання АТ, цей метод дослідження забезпечує можливість виявлення піка та тривалості антигіпертензивної дії ліків, встановлення зв'язку між призначенням препаратів і клінічними симптомами. Метод АМАТ особливо корисний у пацієнтів, які погано переносять комбіновану терапію з поєднанням кількох різних засобів для зниження АТ. Урахування показників АМАТ може сильно змінювати інтерпретацію результатів контрольованих досліджень із застосуванням ліків, які впливають на рівень АТ. Адже динаміка АТ, оцінена методом АМАТ, інколи суттєво відрізняється від змін, зареєстрованих за офісних вимірювань.

У рекомендаціях Української асоціації кардіологів (2012) та консенсусі Європейського товариства з гіпертензії (ASH, 2014) вказано на доцільність застосування АМАТ для:

- діагностики ГБК;
- виявлення АГ, рефрактерної до лікування;
- виявлення епізодів гіпотензії на тлі терапії;
- діагностики нічної АГ;
- верифікації АГ у вагітних;
- оцінки ефективності лікування АГ.

Методика дослідження

Сучасні пристрої для АМАТ ґрунтуються на різних технологіях вимірювання АТ:

1. **Аускультація** – аналогічно до клінічного вимірювання АТ. Мікрофон, розміщений нижче від компресійної манжетки, встановлює моменти появи та зникнення тонів Короткова.

2. **Осцилометрія** – вимірювання коливань тиску в манжетці.

3. **Волюметрична осцилометрія** – оцінювання об'ємних коливань під манжеткою.

Виробники пристроїв для АМАТ використовують різні алгоритми аналізу даних, що само собою зумовлює розбіжності показників. Вказані методи вимірювання АТ принципово відрізняються за характером оцінюваних феноменів у судинах під час передачі кривої коливань АТ (Дзяк та співавт., 2005; O'Brien et al., 2005).

Аускультативні методи характеризуються залежністю від потоку крові, та їх використання призводить до «занижених» результатів вимірювання систолічного АТ (САТ). Водночас доступні в Україні пристрої із застосуванням осцилометричного методу можуть «завищувати» показники САТ, що зумовлено їх чутливістю для виявлення коливань тиску в манжетці. За допомогою об'ємної осцилометрії зазвичай оцінюють показники тиску в пальцевій артерії, які по-різному співвідносяться з тиском у плечовій артерії; крім того, цей метод не зовсім точний для вимірювання діастолічного АТ (ДАТ) (Сіренко і Жарінов, 2009).

Сучасні пристрої для АМАТ повинні бути перевірені за критеріями Американської асоціації із вдосконалення медичних пристроїв (AAMI) щодо вимірювання САТ і ДАТ, а також отримати клас А або В за протоколом Британського товариства гіпертензії (BHS). Для цього проводять спеціальні контрольовані дослідження. Перелік адекватно перевірених і дозволених для застосування пристроїв із метою АМАТ доступний для лікарів-практиків і постійно оновлюється на веб-сайті *www.dableducational.com*.

Із точки зору лікаря, АМАТ – відносно нескладний та інформативний метод дослідження, оскільки пристрої для АМАТ точно оцінюють рівень АТ, легко і швидко програмуються, а обробка отриманих результатів не потребує багато часу. Для пацієнта обстеження зазвичай не створює особливих незручностей, оскільки сучасні монітори легкі, невеликі за розмірами і функціонують досить тихо.

Стандарти використання АМАТ передбачають навчання дослідників та періодичну метрологічну перевірку оснащення. Перед дослідженням слід підібрати відповідну манжетку, акуратно прикріпити монітор та виконати пробне вимірювання АТ. Паралельно здійснюють принаймні два вимірювання АТ сфігмоманометром. Різниця між середніми показниками АТ, оціненого звичайним методом, і тим, що отриманий за допомогою монітора, не має перевищувати 5 мм рт. ст.

Досліджуваний обов'язково отримує чіткі, зокрема письмові, інструкції щодо процедури та користування пристроєм. Зокрема, йому потрібно пояснити завдання АМАТ, запрограмовану частоту вимірювання АТ тощо.

На додаток, увагу пацієнтів звертають на необхідність підтримання руки на рівні серця та уникнення рухів нею під час вимірювання АТ, доцільність збереження звичайного обсягу навантажень під час дослідження, обов'язковість продовження вимірювань АТ під час сну. Протягом періоду АМАТ обстежуваний обов'язково веде щоденник, у якому реєструє:

- час початку і закінчення сну;
- час приймання їжі;
- час вживання та дози препаратів;
- появу будь-яких симптомів.

У разі виникнення будь-яких проблем і питань потрібно передбачити можливість телефонного контакту пацієнта з лікарем (Сіренко і Жарінов, 2009).

Вимірювання АТ зазвичай здійснюють кожні 15-20 хв удень і кожні 30-40 хв уночі. За потреби у певні періоди доби, наприклад у ранкові години, вимірювання можна проводити із 10-хвилинними інтервалами. Дослідження краще виконувати у робочий, а не вихідний день. Його починають і закінчують не раніше ніж о 10.00. Це дає змогу об'єктивно оцінити рівень АТ у вразливому періоді, оскільки він припадає на другу добу, коли вже немає коливань АТ, пов'язаних з адаптацією до монітора. Вважають, що для підсумкового аналізу необхідні принаймні 85% закінчених адекватних вимірювань АТ, причому редагування даних повинно бути мінімальним.

Інколи пацієнти скаржаться на надто високий тиск у манжетці, особливо при тяжкій АГ та/або потребі в повторному вимірюванні АТ. Описані рідкісні випадки АГ, пов'язаної з реакцією обстежуваного на саму процедуру АМАТ. Точність дослідження дещо зменшується під час навантажень або водіння автомобіля, а також у хворих із порушеннями ритму серця, зокрема фібриляцією передсердь.

Адекватність вимірів АТ може також обмежуватися внаслідок деяких технічних проблем, наприклад:

- через неправильне накладання манжетки;
- за наявності ожиріння;
- при конусоподібній формі руки;
- у пацієнтів із тремором, слабким і нерегулярним пульсом (O'Brien et al., 2013).

Результати АМАТ характеризуються достатньо високою відтворюваністю щодо середніх показників АТ. Водночас потрібно обережно оцінювати типи добового профілю АТ залежно від якості сну. Нормальний сон частіше поєднується з оптимальним ступенем нічного зниження АТ. З огляду на це, при інтерпретації отриманих даних слід ретельно порівняти інформацію зі щоденника, зокрема щодо часу сну, а також призначення антигіпертензивних засобів, із графічним зображенням добового профілю АТ. Вельми рідкісними є ускладнення процедури АМАТ, що переважно залежить від використовуваного пристрою. Описані випадки виникнення петехій над місцем розташування манжетки, а також синяків, гематом, бурситів, флебітів, гострої невралгії.

Вельми поширеним є погіршення сну внаслідок періодичного нагнітання повітря в манжетку. Загалом ускладнення процедури АМАТ спостерігаються частіше в жінок похилого віку. З огляду на наведені проблеми, від повторного моніторування АТ утримуються 10-25% пацієнтів.

АМАТ може здійснюватися в амбулаторних умовах лікарями-кардіологами, терапевтами, лікарями кабінетів функціональної діагностики або загальної практики, компетентними щодо використання цього методу дослідження та інтерпретації результатів. У розвинених країнах широко практикують здійснення АМАТ досвідченими медсестрами, які пройшли для цього відносно нескладну підготовку. У деяких випадках хворих на тяжку АГ доцільніше обстежувати у спеціалізованій кардіологічній клініці або відділенні артеріальної гіпертензії.

Інтерпретація показників та формування висновку

Попри те, що результати комп'ютерного аналізу даних АМАТ автоматично відображаються у вигляді графіка, таблиці та послідовного переліку результатів усіх вимірювань, лікар-дослідник зобов'язаний самостійно оцінити та здійснити інтерпретацію цих показників. Утім, до цього часу чітко не визначено переліку результатів АМАТ, які мають бути обов'язково відображені у клінічному висновку (ESH/ESC, 2013).

Не викликає сумніву необхідність зазначення у клінічному висновку таких параметрів, як:

- середні показники САТ та ДАТ під час дослідження;
- епізоди максимального і, за потреби, мінімального рівнів АТ;
- характеристики ступеня та стійкості підвищення АТ.

Важливим підсумком дослідження є також оцінка добового профілю АТ та виразності добових коливань АТ (табл. 1).

Наголосимо, що показники АТ, отримані при його амбулаторному моніторуванні, тісно пов'язані з даними офісного вимірювання АТ (коефіцієнт кореляції у межах 0,5-0,7). Водночас при клінічно діагностованій гіпотензії рівень амбулаторного АТ переважно є вищим, тоді як при АГ – нижчим. За відсутності великих проспективних епідеміологічних досліджень нормативи показників АМАТ визначені на підставі їх оцінки в популяціях осіб із клінічними показниками АТ <140/90 мм рт. ст. Згідно з рекомендаціями ESH/ESC (2013) щодо діагностики та лікування АГ, рівень АТ при вимірюванні в кабінеті лікаря 140/90 мм рт. ст. приблизно відповідає середньодобовому значенню АТ 130/80 мм рт. ст. (табл. 2).

При програмуванні пристроїв для добового моніторування АТ (ДМАТ) та інтерпретації отриманих результатів важливо враховувати також відмінності межових рівнів АТ у різні періоди доби. Крім того, для оцінювання тяжкості АГ і прогнозування ризику ускладнень доцільно брати до уваги індекс «навантаження тиском», тобто відсоток вимірювань АТ, які перевищили запрограмовані порогові рівні.

Дослідження, здійснені за допомогою методу ДМАТ, свідчать про подібність змін АТ протягом доби в пацієнтів із нормотензивною гіпертензією і АГ. Зокрема, рівень АТ переважно є найвищим після 10.00, досягає піка опівдні, а його плато може продовжуватися до 18.00. У більшості здорових осіб і пацієнтів з АГ спостерігається підвищення АТ від часу пробудження (приблизно 6.00) на 20/15 мм рт. ст. Під час сну рівень АТ у нормі знижується на 10-20% порівняно з активним періодом (профіль типу dipper, тобто оптимальний); найнижчий рівень АТ, як правило, реєструється орієнтовно о 3.00.

Характер добових коливань АТ залежить від тривалості й термінів активного періоду доби, рівня фізичних навантажень та наявності тривоги (наприклад, при ГБК). У частини пацієнтів з АГ можна спостерігати такі особливості добового профілю АТ:

1. Відсутність нічного зниження АТ зі зменшенням від 0 до 10% (профіль типу non-dipper, тобто недостатнє зниження АТ) (рис. 1) або дуже рідко – навіть підвищення АТ у пасивному періоді (профіль типу night-peaker, тобто підвищення АТ уночі). Такі типи добового профілю АТ асоційовані зі збільшенням імовірності ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, мікроальбумінурії) та серцево-судинних подій (геморагічного інсульту).

2. Зниження АТ уночі більш ніж на 20% (профіль типу hyper-dipper, тобто надмірне зниження АТ). Припускають, що цей тип добового профілю АТ може супроводжуватися підвищенням ризику ішемічного інсульту.

3. Гіпотензія денного сну, або постпрандіальна гіпотензія.

4. Надмірне ранкове підвищення АТ (щодо темпів зростання та досягнутого рівня АТ) (Parati et al., 2014).

Таблиця 1. **Параметри АТ, які можна визначити за допомогою АМАТ та інших методів**

Параметр	АМАТ	Офісне вимірювання АТ	Самостійне вимірювання АТ
Істинний, або середній рівень АТ	Так	Сумнівно	Так
Добовий ритм АТ	Так	Ні	Ні
Нічне зниження АТ	Так	Ні	Ні
Ранковий «стрибок» АТ	Так	Ні	Сумнівно
Ступінь коливань АТ	Так	Ні	Сумнівно
Тривалість збереження ефекту препарату	Так	Ні	Так

Таблиця 2. **Цільові рівні АТ при використанні різних методів вимірювання (ESH/ESC, 2013)**

Способи вимірювання АТ	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Клінічне (офісне)	<140	<90
ДМАТ (24 год)	<130	<80
ДМАТ (день)	<135	<85
ДМАТ (ніч)	<120	<70
Самостійне	<135	<85

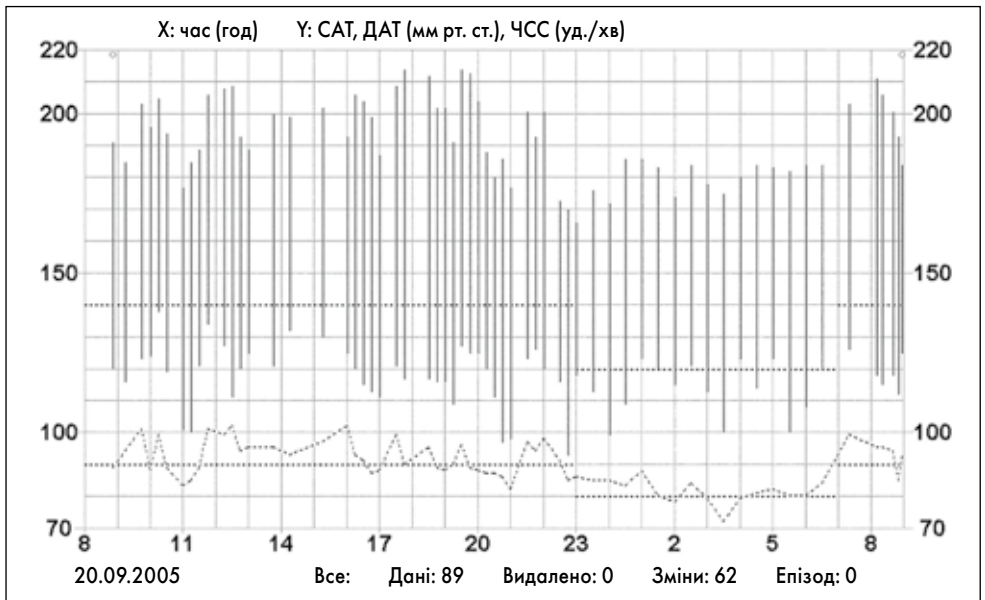


Рис. 1. Графічне зображення результатів добового моніторування АТ у пацієнта Б., 44 роки: добовий профіль АТ із недостатнім нічним зниженням АТ (САТ – на 9%, ДАТ – на 5%), зі стійким підвищенням АТ 3-го ст. і нормальним ступенем коливань САТ (СВ 13/9 мм рт. ст.); вказані особливості свідчать про високу ймовірність симптоматичної АГ

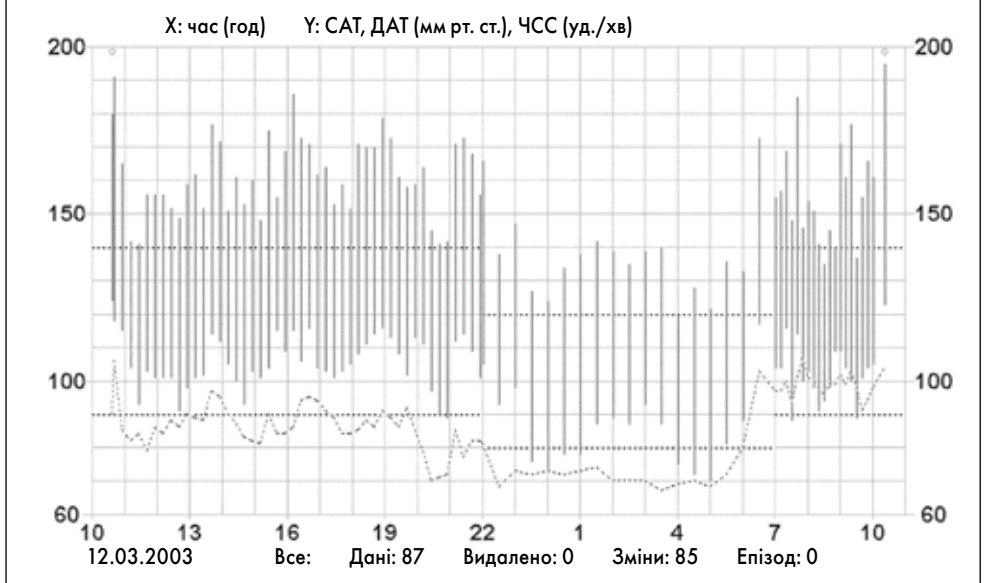


Рис. 2. Графічне зображення результатів добового моніторування АТ у пацієнтки К., 56 років: добовий профіль АТ зі стійким підвищенням АТ протягом усієї доби і відчутним ранковим підвищенням АТ; найвищими є вимірювання АТ на початку і в кінці періоду моніторування АТ під час візитів пацієнтки до лікаря

При підборі оптимальної антигіпертензивної терапії слід зважати на те, що добовий профіль АТ типу hyper-dipper може бути зумовлений як надмірним зниженням АТ уночі, так і значним підвищенням АТ у ранкові години (рис. 2). Причому механізми вказаних змін та способи їх корекції суттєво вирізняються.

Суперечливою залишається інтерпретація ступеня добових коливань АТ шляхом розрахунку стандартного відхилення (СВ) за допомогою стандартних методів варіаційної статистики. Кількісно відображаючи відхилення АТ протягом доби від середнього рівня, він може свідчити про ступінь вираження змін кровопостачання життєво важливих органів і бути самостійним предиктором ризику різноманітних ускладнень АГ.

На думку італійських дослідників F. Angeli et al. (2015), підвищеними є значення СВ у нічні години більш як 10,8/12,2 мм рт. ст. За зростання показників роблять висновок про надмірний ступінь коливань АТ. Очевидно, у цьому випадку є підстави для вибору антигіпертензивних засобів із тривалою та стійкою фармакологічною дією. Втім, із позицій доказової медицини урахування ступеня виразності добових коливань АТ для лікування пацієнтів з АГ не має достатніх підтверджень. Додатковими критеріями підвищення серцево-судинного ризику можуть бути також добовий профіль типу non-dipper та середньодобовий рівень пульсового АТ більш ніж 53 мм рт. ст. (Angeli et al., 2015).

Проведення АМАТ допомагає також орієнтовно оцінити динаміку частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом доби, але не може бути альтернативою холтерівському моніторуванню електрокардіограми (ЕКГ). Кожне окреме вимірювання АТ супроводжується оцінкою ЧСС. Очевидно, при інтерпретації отриманих даних логічно користуватися нормативами, наведеними в рекомендаціях з амбулаторного моніторування ЕКГ: нормальні межі співвідношення середньої ЧСС в активному і пасивному періодах доби становлять від 1,22 до 1,45.

Стійке збереження тахікардії протягом усієї доби в пацієнтів із хворобами серця розглядається як маркер підвищеного ризику смерті та часто поєднується із неадекватним зниженням АТ у нічні години. У цьому разі перевагу надають препаратам, здатним знижувати ЧСС, причому за наявності нічної АГ є підстави для призначення антигіпертензивних засобів безпосередньо перед сном.

Висновки

Амбулаторне моніторування АТ – зручний та доступний неінвазивний метод діагностики, оцінювання перебігу й ефективності лікування АГ. Процедури АМАТ повинні здійснюватися спеціально підготовленими лікарями за допомогою пристроїв, перевірених у відповідно організованих дослідженнях і дозволених для клінічного застосування. Метод АМАТ доцільно використовувати для уникнення гіпердіагностики або недостатньої діагностики АГ, уточнення добового профілю АТ, а також оцінювання ефективності лікування АГ. Очевидно, в більшості пацієнтів з уперше виявленою АГ існують підстави для здійснення АМАТ із діагностичною метою. Використання АМАТ дає змогу істотно підвищити інформативність обстеження та збагатити можливості лікаря щодо підбору ефективної антигіпертензивної терапії.

КОРАМАГ®

acino

ЕНЕРГІЯ СЕРЦЯ В ОДНІЙ КАПСУЛІ

Коензим Q10
джерело енергії для нормальної роботи серця та м'язів[1,2]

Калій
сприяє нормалізації серцевого ритму та артеріального тиску[3]

Магній
забезпечує стабільність всіх енергозалежних процесів організму[4]

1. Барна О.М. Можливості коензиму Q10 в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму // Ліки України. - №6 (172) / 2013 – С. 19-25. 2.Приходько В.Ю., та спів. Метаболічна терапія в практиці сімейного лікаря. Значення метаболічних препаратів в геріатричній клініці // Сімейна медицина №1 (57), 2015 – С. 7-116. 3. Sica D.A., Stuthers A.D. Importance of Potassiuum in Cardiovascular Disease //The Journal of Clinical Hypertension. – 2002. – Vol. IV. – P. 203. 4. Мороз Г.З. Магній в сучасній медицині: від теорії до клінічної практики /Г.З. Мороз, І.В. Седченко // Therapia. – 2015.– №1 (94). – С. 17. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтесь з листком-вкладишем та проконсультуйтеся з лікарем. Реєстраційне посвідчення №3\8-А-3397-19-68011Е від 30.10.2019 року

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

UA-NP-KORA-FAC-102022-002