



Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 2 (69)
квітень 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор

Юрій Сіренко

**Блокатори
ренін-ангіотензин-
альдостеронової системи
і COVID-19:
міфи та реальність**

Читайте на сторінці **9**



Доктор медичних наук,
професор

Ірина Головач

**Роль ревматолога
в умовах пандемії
COVID-19:
факти, події,
роздуми**

Читайте на сторінці **16**



Кандидат медичних наук

Олена Гармш

**Глюкокортикоїди
в ревматології:
коли, кому
і як довго?**

Читайте на сторінці **21**



Кандидат медичних наук

Галина Мостбауер

**Ураження
серцево-судинної системи
при системних
некротизувальних
васкулітах**

Читайте на сторінці **39**



Доктор медичних наук

Олег Іркін

**Антитромботична терапія
у пацієнтів із гострим
коронарним синдромом
та фібриляцією передсердь**

Читайте на сторінці **47**



ТРИ-АЛІТЕР TRI-Aliter

- периндоприл + індапамід + амлодипін 4 мг/1,25 мг/5 мг
- периндоприл + індапамід + амлодипін 4 мг/1,25 мг/10 мг
- периндоприл + індапамід + амлодипін 8 мг/2,5 мг/5 мг
- периндоприл + індапамід + амлодипін 8 мг/2,5 мг/10 мг



**Тиск нормальний відтепер,
бо приймаю Алітер!**

ОГОЛОШЕННЯ

*Віддали тачанку безкоштовно
– бо мені вже не потрібний.*

Семён Марков 095 286 90 02

095 286 90 02
095 286 90 02
095 286 90 02
095 286 90 02
095 286 90 02
095 286 90 02
095 286 90 02

**АЛІТЕР – ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ У СУЧАСНИХ
КОМБІНАЦІЯХ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИ-АЛІТЕР[®]

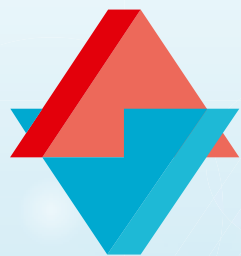
Склад. Діючі речовини: perindopril, indapamide, amlodipine. **Показання.** ТРИ-АЛІТЕР[®] показаний для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, які потребують лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. **Протипоказання.** Застосування у пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі; застосування у пацієнтів із нелікованою декомпensoваною серцевою недостатністю; ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв); ниркова недостатність помірного ступеня (кліренс креатиніну <60 мл/хв) при прийомі препарату ТРИ-АЛІТЕР[®], що містить комбінацію діючих речовин у дозах 8/2,5/5 мг або 8/2,5/10 мг; підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дігідропіридину, будь-якого іншого інгібітора АПФ або до будь-яких допоміжних речовин; вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»); ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; печінкова енцефалопатія; тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія; тяжка артеріальна гіпотензія; шок, зокрема кардіогенний; обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда; одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); одночасне застосування з сакубітрілом/валсартаном (див. розділ «Особливості застосування»), «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»). **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. 1 таблетка препарату ТРИ-АЛІТЕР[®] на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії. За потреби дозу фіксованої комбінації ТРИ-АЛІТЕР[®] можна змінити, або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом. **Упаковка.** По 30 таблеток (10x3) у блістерах у паці з картоном. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

РП № UA/17632/01/01, UA/17632/01/02, UA/17632/01/03, UA/17632/01/04, наказ МОЗ України № 1925 від 30.08.2019 р. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Інформацію надано скорочено. Перед призначенням треба ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.



ТРИТАЦЕ®

раміприл



Дослідженню HOPE² 20 років!

24
ГОДИНИ
КОНТРОЛЬ
АТ*

86%
ПАЦІЄНТІВ
ДОСЯГАЮТЬ
ЦІЛЬОВОГО
РІВНЯ
АТ¹

1
ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ*



Інформація про лікарський засіб ТРИТАЦЕ®

Діюча речовина: раміприл; 1 таблетка 5 мг містить раміприлу 5 мг. 1 таблетка 10 мг містить раміприлу 10 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця чи інсульту або захворювання периферичних судин);
- діабетом, котрі мають принаймні один фактор серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів принаймні з одним фактором серцево-судинного ризику (див. розділ «Фармакологічні властивості»);
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії >3 г/добу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту) (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Період вагітності (див. розділ «Використання в період вагітності та годування груддю»). Раміприл не слід застосовувати пацієнтам з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Тритаце® містить дані про постійний кашель і реакції, викликані артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій відносяться ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу: 1. Тритаце®, таблетки по 5 мг, Р.П. №UA/9141/01/02. Наказ МОЗ України № 1979 від 31.10.2018. 2. Тритаце®, таблетки по 10 мг, Р.П. №UA/9141/01/03. Наказ МОЗ України № 1979 від 31.10.2018. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь із повною інструкцією.

Інформація про лікарський засіб ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 5 мг/12,5 мг та ТРИТАЦЕ ПЛЮС® 10 мг/12,5 мг

Діюча речовина: раміприл, гідрохлоротіазид; 1 таблетка містить раміприлу 5 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або раміприлу 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Застосування цієї фіксованої комбінації показане пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється належним чином при монотерапії раміприлом або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини раміприлу або до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), гідрохлоротіазиду, інших тiazидних діуретиків, сульфамідів або до будь-якої з допоміжних речовин, які входять до складу препарату (див. розділ «Склад»). Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного або раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II). Застосування методів екстракорпоральної терапії, в результаті чого відбувається контакт крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або односторонній стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Тяжке порушення функції печінки, печінкова енцефалопатія.

Побічні реакції. Профіль безпеки препарату раміприл + гідрохлоротіазид містить дані про побічні ефекти, які виникають внаслідок артеріальної гіпотензії та/або зменшення ОЦК внаслідок збільшення діурезу. Діюча речовина раміприл може спричинити постійний кашель, тоді як діюча речовина гідрохлоротіазид може порушувати метаболізм глюкози, жирів і сечової кислоти. Обидві речовини мають необоротну дію на рівень калію у плазмі крові. До тяжких побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк або анафілактичні реакції, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу: 1. Тритаце Плюс® 5мг/12,5мг, таблетки, Р.П. №UA/10165/01/01. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. 2. Тритаце Плюс® 10мг/12,5мг, таблетки, Р.П. №UA/10165/01/01. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь із повною інструкцією.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИТАЦЕ® таблетки по 5 мг і 10 мг

1. Kaplan NM et al. The CARE study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. Clin Ther 1996;18:658-670.

2. The HOPE Study Investigators. N Engl J Med.2000;342:145-153.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00. www.sanofi.ua

SANOFI

Дослідження HOPE: зміна парадигми лікування артеріальної гіпертензії

На сьогодні проведено чимало рандомізованих клінічних досліджень (РКД) ефективності препаратів, зокрема для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Більшість із них мають більшу чи меншу наукову вагу, відкривають для лікарів-практиків грані та нюанси клінічного процесу. Та є випробування, що змінюють терапевтичну парадигму й розуміння причинно-наслідкових зв'язків перебігу захворювання. До таких можна долучити дослідження HOPE (2000), що вперше було опубліковане 20 років тому та досі не втрачає своєї актуальності, в якому вивчали ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприлу в осіб із високим серцево-судинним (СС) ризиком. Чому ж дана тема й досі на топових позиціях, а результати роботи цитують на профільних конференціях та використовують у сучасних настановах авторитетних наукових товариств?

За даними ВООЗ (2014), ССЗ є однією із провідних причин смерті у світі: коло-сальна частка у 30% від загальної летальності припадає саме на цю групу захворювань. Артеріальна гіпертензія (АГ) — один із найважливіших факторів ризику ССЗ. Поширеність АГ теж вражає — 40% населення страждають на цю недугу (Figueiredo et al., 2009). Проте досі лише 34% хворих на АГ вдається контролювати рівень артеріального тиску (АТ). Слід зазначити, що даний показник суттєво гірший у країнах із низьким рівнем розвитку (Chobanian et al., 2003). В Україні статистика щодо поширеності АГ серед хворих на ССЗ теж маловтішна — майже половина (46,8%) пацієнтів цієї когорти мають підвищений АТ (Долженко та співавт., 2018).

З іншого боку, зниження АТ може попереджати прогресування і виникнення СС-ускладнень. Так, у метааналізі С. Thomopoulos et al. (2014) було показано, що зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. і діастолічного (ДАТ) — на 5 мм рт. ст. скорочує ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) на 16%, інсульту — на 33%. За досягнення цільових показників АТ можна попередити коронарні події на >20%, інсульту — ще на 35%.

Відповідно до рекомендацій щодо терапії АГ Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), серед антигіпертензивних препаратів іАПФ є засобами першої лінії та показали ефективне зниження АТ і відсутність поширених побічних явищ у РКД (1, 4). Крім того, у минулорічних настановах ESC із лікування хронічного коронарного синдрому з'явилися положення щодо доцільності застосування іАПФ при серцевій недостатності (СН), АГ, цукровому діабеті (ЦД). Призначення цих препаратів слід розглядати в осіб із ІХС при високому СС-ризикі.

Раміприл — представник іАПФ, чиї фармакологічні властивості вигідно відрізняються порівняно з іншими лікарськими засобами даного класу. Під час проходження через печінку раміприл відносно швидко гідролізується в активний метаболіт раміприлат. Завдяки виразній ліпофільності, що визначає здатність препарату розчинятися в жирах, раміприл входить до трійки лідерів серед усіх іАПФ разом із периндоприлом і беназеприлом (Brown, Vaughan, 1998). Саме тому він легко проникає у тканини і, відповідно, має високу здатність зв'язувати тканинний АПФ (Unger et al., 1996). Відомо, що активація саме тканинної ренін-ангіотензинової системи відіграє провідну роль у формуванні ураження органів-мішеней, як-то судини, міокард, нирки (Kwakernaak et al., 2017).

Своєю чергою пригнічення АПФ під впливом його інгібіторів реалізується у два етапи: спершу відбувається швидке зв'язування активного препарату із зазначеним ферментом, після чого дане з'єднання трансформується у стабільний ізомерний комплекс, швидкість дисоціації якого

і визначає тривалість дії іАПФ у тканинах. Константа дисоціації ізомерного комплексу раміприлат-АПФ є дуже низькою, оскільки період його напіврозпаду становить 640 хв, тоді як комплексів, наприклад, каптоприл-АПФ і еналаприлат-АПФ — 29 та 105 хв відповідно. Саме тому період напіввиведення раміприлу в дозах 5-10 мг досягає 17 год, а 80% раміприлату зберігається в організмі через 24 год.

Слід зауважити, що раміприл (раміприлат) характеризується швидким настанням піку пригнічення АПФ (1-2 год), що можна порівняти з таким для каптоприлу (1 год), і перевершує даний показник для еналаприлу (3-4 год). Раміприл та його метаболіти мають збалансований (60% — із сечею, 40% — через кишечник) подвійний шлях виведення. Необхідність коригувати дозу препарату в бік зменшення виникає за порушення функції нирок (кліренс креатиніну <50 мл/хв) (Bunning, 1987; Воронков, 2018).

Як зазначалося вище, у дослідженні HOPE було доведено високу ефективність раміприлу та його вплив на суттєве покращення прогнозу тяжкого ССЗ при тривалому застосуванні (Sleight et al., 2000). У РКД, що проводилося на базі 267 медцентрів у 19 країнах, взяли участь 9297 осіб із ознаками ІХС, інсультом в анамнезі або атеросклеротичним ураженням периферичних судин. Середній вік хворих склав 65,9 року, серед них було 26,7% жінок. У 89,6% пацієнтів були ознаки коронарного атеросклерозу, 38,3% страждали на ЦД. Усім учасникам, окрім базової терапії, призначали раміприл по 10 мг/добу, вітамін Е або плацебо.

Первинною кінцевою точкою було визначено комбінацію інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або смерті через СС-причини. При цьому кожен із випадків аналізували окремо. Вторинними кінцевими точками були смерть від будь-яких причин, випадки

реваскуляризації міокарда, нестабільної стенокардії та СН (для обох включно з госпіталізацією), зупинки серця, а також нові випадки ЦД і його ускладнення. Встановлено, що у хворих із високим ризиком СС-ускладнень тривале застосування іАПФ раміприлу приводило до зменшення вірогідності їхнього розвитку за первинною кінцевою точкою на 22% (рис. 1). Крім того, по кожному проаналізованому показнику (смерть від СС-причин, ІМ, інсульт) було продемонстровано позитивну дію препарату: зниження ризику вказаних подій порівняно із плацебо склало 26, 20 і 32% відповідно ($p < 0,001$). Імовірність летальних наслідків через усі причини при лікуванні раміприлом знизилася на 26%.

Варто зазначити, що іАПФ раміприл в осіб із високим ризиком СС-подій викликав достовірне зниження потреби в реваскуляризації міокарда (на 15%, $p = 0,002$), частоти випадків зупинки серця (на 38%, $p = 0,02$), прогресування стенокардії (на 11%, $p = 0,004$), розвитку СН (на 23%, $p < 0,001$), але не госпіталізацій із приводу даного стану (на 12%, $p = 0,25$), а також нових випадків

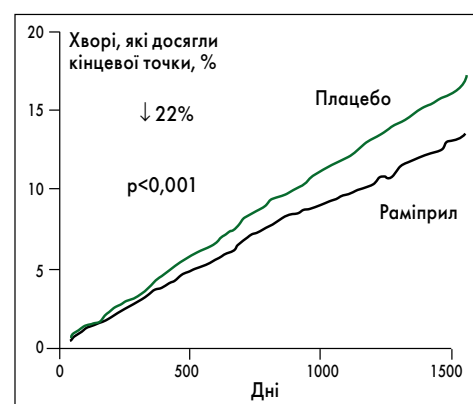


Рис. 1. HOPE: лікування раміприлом сприяло достовірному зниженню ризику розвитку ІМ, інсульту або смерті від СС-причин
Примітка: Адаптовано за The HOPE Study Investigators. N Engl J Med, 2000; 342: 145-153.

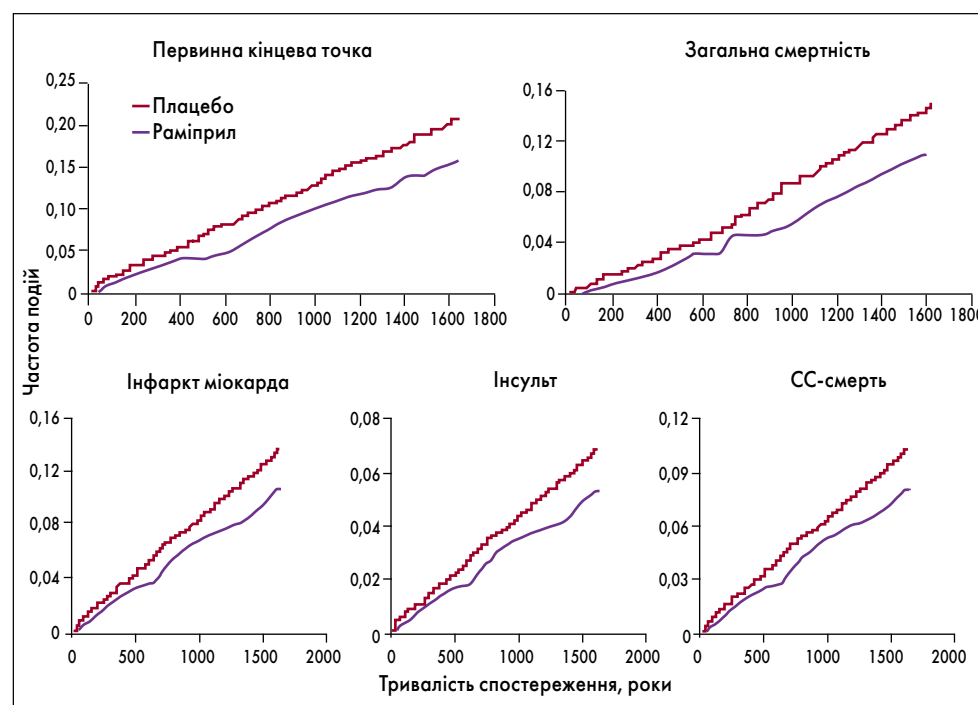


Рис. 2. Частота несприятливих подій у динаміці спостереження за пацієнтами у дослідженні MICRO-HOPE: ранній прояв захисного ефекту раміприлу, що наробив у міру продовження лікування

ЦД (на 34%, $p < 0,001$) і ускладнень, пов'язаних із ним (на 16%, $p = 0,03$). Цікаво, що сприятливий вплив раміприлу щодо розвитку ІМ, інсульту або СС-смерті був порівнянний у підгрупах пацієнтів з/без ЦД, чоловіків і жінок, що страждали і не страждали на ССЗ, АГ, ІХС, віком молодше і старше 65 років, які перенесли і не перенесли ІМ. Ефект лікування не залежав від супутньої терапії (аспірин та інші антитромбоцитарні засоби, β -блокатори, гіполіпідемічні й антигіпертензивні препарати).

Основними причинами припинення терапії у хворих із високим ризиком, що отримували раміприл, стали кашель (7,3% проти 1,8% у контрольній групі), гіпотонія або запаморочення (1,9% проти 1,5% у контрольній групі). Своєю чергою плацебо частіше відміняли через неконтрольовану АГ (3,9% проти 2,3% у групі раміприлу). Значимим є той факт, що частка пацієнтів, які продовжували приймати раміприл по 10 мг/добу, через один рік склала 82,9%, через 2, 3 і 4 роки — 74,6, 70,9 та 62,4% відповідно, а наприкінці дослідження — 65%. Це свідчить про високий комплаєнс із боку хворих.

Із метою вивчити, чи зберігається досягнутий ефект раміприлу, дослідники вирішили продовжити спостереження за хворими, що взяли участь у випробуванні HOPE. До РКД тривалістю 2,6 року, що отримало назву HOPE-TOO, увійшли 4528 пацієнтів (72% у групі раміприлу та 68% — плацебо) (Bosch et al., 2005). Хворі із групи плацебо були переведені на лікування раміприлом, решта продовжили терапію.

На тлі продовження терапії раміприлом сумарний ризик виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (ІМ, інсульт, СС-смерть) додатково знизився на 17%. Цікаво, що в когорті хворих, які від початку були рандомізовані до групи раміприлу, виявляли додаткове зменшення вірогідності розвитку ІМ на 19% порівняно із пацієнтами, які у дослідженні HOPE отримували плацебо, реваскуляризації — на 16%, ЦД — на 34%. Частота інсульту на тлі застосування раміприлу знизилася на 21%, СС-смерті — на 14%. Тобто чим раніше розпочати ефективне лікування та що триваліше його продовжувати, тим кращого результату можна очікувати у майбутньому.

Частина хворих ($n = 3654$), які були включені у дослідження, мали ЦД 2-го типу та мікроальбумінурію. Аналіз даних пацієнтів, оприлюднений під назвою MICRO-HOPE, показав не лише зниження за первинною кінцевою точкою (на 25%) (рис. 2), але й нефропротекторний ефект раміприлу (Gerstein et al., 2001). Так, лікування раміприлом протягом більше як чотири роки сприяло достовірному зниженню розвитку протеїнуричної стадії діабетичної нефропатії на 24% незалежно від антигіпертензивної активності препарату.

Таким чином, результати дослідження HOPE принципово змінили сучасну клінічну практику. Крім того, раміприл має найширший спектр показань (згідно з інструкціями до медичного застосування препаратів) та найвищу прихильність у пацієнтів серед усіх іАПФ (Maniccia et al., 2011).

Підготувала **Наталія Нечипорук**

SAUA.RAH.20.04.0306



Ксарелто® – надійний захист * для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями^{1,2}

НОВЕ ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ІХС ТА ЗПА

Препарат Ксарелто® призначати в комбінації з АСК для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ІХС або з симптомним ЗПА з високим ризиком ішемічних явищ¹



АСК 100 мг 1 р/д² + Ксарелто® у вазопротекторній дозі 2,5 мг 2 р/д

КСАРЕЛТО®. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 2,5 мг ривароксабану. Будь ласка, зверніть увагу! Глова інформація викладена в Інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР».

Показання: Препарат Ксарелто® призначати в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або у комбінації з АСК та клопидогрелем або тиклопидином для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ІХС) з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів. Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних явищ.

Протипоказання: Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин препарату. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч. Вони можуть включати навантажуваний момент або нещодавно виникли виразки шлунково-кишкового тракту, зоклині новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очках, нещодавній внутрішньоочеревний крововилив, виявлене чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозна мальформація, анемія серця або значні внутрішньочеревні чи внутрішньодиребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефрацієюнаним гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксіпани, далтепарин, покідани гепарин (фундапаринус), пероральними антикоагулянтами (нефиди, дабігратин ексцелат, апіксан), оральними спеціальними обставинами переходу на антикоагулянтну терапію або випадків, коли нефрацієюнаним гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування клапанів центральної вен чи артерій. Супутня терапія ГКС з використанням антиагрегантних засобів у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі. Супутня терапія ІХС ЗПА з використанням АСК у пацієнтів із гострим ішемічним або лакунарним інсультом в анамнезі або з будь-яким інсультом, перенесеним протягом останнього місяця. Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та значною загрозою ризику розвитку кровотеч, у тому числі широкі печінки класу B та C за класифікацією Чайлд-Пью. Перенесені або підозрювані гострі ІХС.

Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: Безпеку ривароксабану вивчали в 12 дослідженнях III фази з участю 34 859 пацієнтів, які отримували терапію ривароксабаном. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі віддані побічні реакції, як кровотечі. Найчастішими (>4 %) були повідомлення про носові кровотечі (5,8 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (4,1 %). Зоклино, у близько 65 % пацієнтів, які отримували прийомну суму дозу ривароксабану, відзначалися побічні реакції. Майже у 21 % пацієнтів спостерігалися побічні реакції, які, на думку дослідників, були пов'язані з терапією препаратом. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування препарату.

Особливості застосування: Дотримання: У пацієнтів з ГКС визначили ефективність та безпеку застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг разом з антиагрегантними засобами АСК або АСК і клопидогрелем/тиклопидином. Лікування в комбінації з іншими антиагрегантними препаратами, наприклад празугрелем або тиклагрелем, не досліджували і тому не рекомендується застосовувати таку терапію. У пацієнтів з високим ризиком ішемічних явищ з ІХС/ЗПА ефективність та безпеку препарату Ксарелто® 2,5 мг досліджували тільки при застосуванні у комбінації з АСК. Упродовж періоду лікування рекомендується клінічний нагляд, що випливає з ризику застосування антикоагулянтів. Детальна інформація про особливості застосування міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Дозування.

Дозування. Рекомендована доза 2,5 мг 2 рази на день. **Гострий коронарний синдром.** Пацієнти, які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг чи АСК у добовій дозі 75–100 мг разом із клопидогрелем у добовій дозі 75 мг або зі стандартною добовою дозою тиклопидину. Необхідно регулярно проводити оцінку лікування у кожного окремого пацієнта враховуючи співвідношення ризику розвитку ішемічних порушень та кровотеч. Зоклино, на обмежений досвід застосування препарату протягом періоду до 24 місяців, рішення про тривалість лікування повинні 12 місяців прийматися в індивідуальному порядку. Застосування препарату Ксарелто® слід розпочинати одразу після стабілізації стану, пов'язаного з ГКС (включючи реваскуляризаційні процедури). Лікування препаратом Ксарелто® слід розпочинати не раніше ніж через 24 години після госпіталізації, тоді як терапію парентеральними антикоагулянтами зазвичай припиняють. **Ішемічна хвороба серця/захворювання периферичних артерій.** Пацієнти, які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу, також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг. Тривалість лікування слід визначити для кожного окремого пацієнта на основі регулярної оцінки стану та бажано до ухвалі співвідношення ризику розвитку ішемічних порушень та кровотеч. У пацієнтів із гострим тромботичним явищем або судинною процедурою та необхідності продовження подвійної антиагрегантної терапії продовження застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу слід оцінювати з урахуванням характеру явища чи процедури та режиму антиагрегантної терапії. Ефективність та безпеку застосування препарату Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу в комбінації з АСК та клопидогрелем/тиклопидином вивчали тільки у пацієнтів з нещодавно перенесеним ІХС. Подвійна антиагрегантна терапія не вивчалася у комбінації з препаратом Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на добу у пацієнтів з ІХС/ЗПА. У разі пропуску прийому таблетки пацієнту слід прийняти наступну дозу препарату Ксарелто® відповідно до звичайного графіку прийому. Не слід приймати подвійну дозу з метою компенсації пропущеної дози. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. Препарат Ксарелто® можна приймати незалежно від їжі/напівїжі. Для пацієнтів, яким складно ковтати цілі таблетки, таблетку препарату Ксарелто® можна подрібнити та змішати з водою або іншим чистим безпосередньо перед пероральним застосуванням. Таблетки препарату Ксарелто® в подрібненому вигляді також можна вводити за допомогою шпательного зонда (після перевірки правильності його розташування у шлунку). Подрібнені таблетки слід вводити з невеликою кількістю води через шпательний зонд, після чого зонд промити водою.

Категорія ліків: За рецептом.

Замовити: Байер, Німеччина/Байер-Вайтхайм-Алеє 1, 51373 Лейпциг, Німеччина.

Дата останнього перегляду Інструкції: 21.03.2019

ІХС — ішемічна хвороба серця. АСК — ацетилсаліцилова кислота. *Мастис на узагалі ефективність Ксарелто® в комбінації з АСК у зниженні ризику серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів з ІХС та ЗПА, що перенесли ефективність АСК за результатами дослідження COMPASS. У дослідженні COMPASS немає достовірного підвищення ризику найбільш серйозних типів кровотеч (смертельна кровотеча, БМК та кровотечі в життєво важливих органах) у групі комбінованої терапії Ксарелто® + АСК, проте частота подій основного показника безпеки (смертельна кровотеча та життєво важливим розширеною кровотечею) була вищою в порівнянні з групою монотерапії АСК².

У дослідженні COMPASS пацієнти приймали АСК у дозуванні 100 мг 1 р/д. Згідно з Інструкцією для медичного застосування, пацієнти, які приймають препарат Ксарелто® 2,5 мг 2 рази на день, також повинні приймати АСК у добовій дозі 75–100 мг².

Література:
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, затверджено Наказом МОЗ України №209 від 21.03.2019.
2. Alond S.S, Borch J, Eikelboom J.W, et al. Rivaroxaban in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2017;1016:50140–6361/1732409–1.

Інформація про лікарський засіб.
Для медичних та фармацевтичних працівників.

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

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Дослідження HOPE: зміна парадигми лікування артеріальної гіпертензії	3
Лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією: сучасні рекомендації та можливості реальної клінічної практики	5
Серцево-судинна патологія у практиці сімейного лікаря	10
Сучасні підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії	13
Хронічна кардіопатологія: знижуємо ризики, підвищуємо якість життя	15
Місце комбінованої гіполіпідемічної терапії в лікуванні гіперхолестеринемії у хворих із високим серцево-судинним ризиком	28
Ефективність ривароксабану для профілактики атеротромботичних подій в осіб з ішемічною хворобою серця або захворюванням периферичних артерій	38
Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях	43
Електрокардіографія при постійній електрокардіостимуляції: звертаємося до підручника	44
О.Й. Жаринов, Ю.А. Іванів, В.О. Куць	44
Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та фібриляцією передсердь	47

Здоров'я України[®]
М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А
На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Лікування пацієнта з артеріальною гіпертензією: сучасні рекомендації та можливості реальної клінічної практики

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це найпоширеніше захворювання серцево-судинної системи, яке є вагомим фактором високого ризику та летальних наслідків, що пов'язані з кардіоваскулярними ускладненнями. Зазвичай АГ поєднується з іншими коморбідними станами, що в більшості випадків потребує стартової комбінованої антигіпертензивної терапії. Цій тематиці було приділено велику увагу на науково-практичній конференції «Особливості надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання в сучасних умовах», яка відбулася 13-14 лютого 2020 року в Києві. Про основні сучасні підходи до лікування АГ розповіла завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н., професор Тетяна Володимирівна Колесник.

Незважаючи на колосальні можливості та різноманітність сучасних гіпотензивних препаратів, ефективного контролю артеріального тиску (АТ), згідно з офіційними статистичними даними, вдається досягти лише у третини пацієнтів. Як свідчать Chow et al. (2013), в загальносвітовому масштабі цей показник становить 32,5% випадків, а в нашій країні – лише 14% випадків.

Спікер зауважила, що зниження АТ на 20 мм рт. ст. супроводжується зменшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) майже на 40%. Зокрема, за даними рандомізованих клінічних досліджень, при вихідному рівні АТ 130-139 мм рт. ст. зниження систолічного АТ (САТ) на 10 мм рт. ст. асоційоване з меншою імовірністю появи ішемічної хвороби серця (ІХС) на 12%, гострих порушень мозкового кровообігу – на 27%, серцевої недостатності (СН) – на 25% та смерті від будь-яких причин – на 10-15% (Ettehad et al., 2016).

Згідно з європейськими рекомендаціями щодо лікування АГ Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018), цільове значення АТ (діапазон, за якого виникає мінімальна кількість серцево-судинних катастроф) для всіх пацієнтів при офісному вимірюванні АТ має бути <140/90 мм рт. ст. За умови хорошої переносимості гіпотензивних препаратів доцільним є зниження АТ до 130/80 мм рт. ст. і менше. Крім того, окремо виділяють показники цільових діапазонів САТ для певних категорій хворих. Так, пацієнтам із цукровим діабетом та ІХС рекомендоване цільове значення <САТ 130 мм рт. ст., а пацієнтам із хронічною хворобою нирок – від 130 до 140 мм рт. ст.

Т.В. Колесник зазначила, що АТ як основний гемодинамічний параметр має декілька сучасних критеріїв для ефективного контролю антигіпертензивної терапії. По-перше, це клінічне вимірювання АТ та домашній самомоніторинг (ведення пацієнтами щоденників контролю АТ). По-друге, важливими характеристиками АТ є його добовий моніторинг, варіабельність показників та центральний АТ. Слід відмітити, що в міжнародних настановах (Канада, Велика Британія) добове моніторування АТ – обов'язковий елемент діагностичного процесу на будь-якому етапі звернення хворого з підвищеними показниками. Проте у вітчизняних рекомендаціях воно вказується як додатковий метод обстеження при АГ.

Чому ж добове моніторування АТ на сьогодні відіграє важливу роль у діагностиці АГ? Ще 2005 р. Dolan et al. показали, що саме нічний рівень АТ визначає ризик 5-річної смерті хворого на АГ (рис. 1). Тому за будь-якої можливості необхідно оцінити у хворого на АГ усі наявні параметри АТ, щоб мінімізувати вірогідність летальних наслідків, пов'язаних із ССЗ. Особливо це стосується молодих пацієнтів із вперше виявленою АГ.

Щодо прогностичного значення центрального (аортального) АТ, то воно ще вивчається.

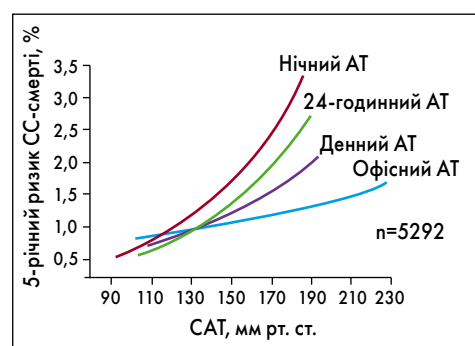


Рис. 1. Нічний рівень АТ як точний предиктор СС-смерті у хворих на АГ

Адаптовано за Dolan, 2005

Разом із цим відомо, що чим вищий рівень тиску в аорті, тим гірший прогноз у хворого. Так, при підйомі центрального АТ на 10 мм рт. ст. кардіоваскулярний ризик збільшується на 22%, брахіального АТ на 10 мм рт. ст. – на 11% (Roman et al., 2009).

Також доповідачка наголосила, що сьогодні центральний пульсовий тиск розглядається як предиктор розвитку фібриляції передсердь (ФП) і раннього ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ). Наслідками підвищення центрального АТ є зміна післянавантаження на ЛШ і порушення коронарного кровообігу, що призводить до гіпертрофії ЛШ та збільшення потреби міокарда в кисні (Кобалава та ін., 2009).

У здорових людей у нормі рівень САТ від центру до периферії підвищується, тому тиск в аорті зазвичай нижчий, ніж у брахіальній артерії на 10-30 мм рт. ст. Ця різниця АТ залежить від віку. Що молодший пацієнт, тим більша різниця АТ в аорті та брахіальній артерії. Це пов'язано з вищою еластичністю судин.

Слід підкреслити, до структури судинної стінки входять білки (колаген та еластин), які разом із гладкою м'язовими клітинами та їхнім тонусом визначають ригідність судин. Аорту та її великі гілки відносять до судин еластичного типу, оскільки в їхніх стінках здебільшого міститься еластин. У стінках периферичних артерій – більша кількість колагену та м'язових волокон, що підвищує жорсткість судин та їхній опір при розтягуванні. Слід зазначити, що збільшення жорсткості (зниження еластичності) аорти відбувається при атеросклерозі, АГ та цукровому діабеті (Cameron et al., 2013). Крім того, в одному із клінічних досліджень було показано, що зростання артеріальної жорсткості асоційоване з розвитком пароксизмальної форми ФП (Kizilirmak et al., 2015).

Класичним показником ригідності артеріальної стінки вважається швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ) в аорті (Hofman et al., 2006). Це швидкість, з якою пульсові коливання кровотоку, тиску й об'єму поширюються сегментами судинного русла. Кожній віковій категорії відповідає своя ШППХ, яка не має перевищувати 10 м/с як у здорових, так і хворих осіб. Відомо, що чим вища ШППХ, тим менша тривалість життя. Остання пов'язана не тільки з кількістю серцево-судинних катастроф, але й загальною смертністю (Loureant et al., 2001). Так, в одному з досліджень було показано, що збільшення аортальної ШППХ на 1 м/с корелює з підвищенням ризику подій і смерті, які асоційовані з ССЗ, та загальною летальністю на 15% (Vlachopoulos et al., 2010).

Професор підкреслила, що сучасні підходи до лікування АГ були узагальнені в європейських настановах 2018 р. (Williams et al., 2018). Основна концепція полягає в ефективному контролі АТ за постійного приймання антигіпертензивних препаратів та одночасного забезпечення адекватного компенсації пацієнта. З цієї метою рекомендовано стартову комбіновану гіпотензивну терапію за можливості в одній таблетці. При цьому препарати вибору – блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як-то інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), в поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) і/або тiazидоподібними діуретиками.

Безумовно, саме комбінована антигіпертензивна терапія, зокрема у вигляді фіксованої комбінації, сприяє більш швидкому та стійкому досягненню цільового АТ, ефективному забезпеченню органопротекторної дії та суттєвому зниженню вірогідності розвитку

серцево-судинних подій, що особливо важливо у хворих групи високого і дуже високого ризику. При цьому майже 25% осіб з АГ потребують призначення потрібного антигіпертензивного лікування (Bakris et al., 2010). Зокрема, до даної когорти входять пацієнти з цукровим діабетом, метаболічним синдромом, хронічною хворобою нирок, в яких досягнення цільового АТ забезпечується за рахунок одночасного впливу на різні патогенетичні ланки розвитку АГ. Із цією метою використовують декілька гіпотензивних препаратів із різними механізмами дії.

Також застосування двох і більше антигіпертензивних засобів показане при рефрактерній АГ та неефективності подвійних схем такої терапії (Mancia et al., 2013). Фіксована комбінація БРА з діуретиком гідрохлортиазидом є одним із дієвих варіантів лікування, що дозволяє контролювати резистентну й тяжку АГ (Mancia, 2007). Антигіпертензивний ефект гідрохлортиазиду пов'язаний із пригніченням Na^+/Cl^- -реабсорбції в дистальних канальцях петлі Генле, що приводить до зниження осмотичного тиску, реабсорбції води та надалі – зменшення об'єму плазми крові.

Згідно з даними метааналізу, як іАПФ, так і БРА однаково знижують АТ та мають аналогічний вплив на зменшення кардіоваскулярного ризику (Connor et al., 2015). Серед багатьох представників класу сартанів особливої уваги заслуговує валсартан, який довів свою ефективність при АГ, ІХС, хронічній СН у більш як 150 клінічних дослідженнях (NAVIGATOR, VALISH, EVALUATE тощо), в яких взяли участь понад 100 тис. пацієнтів. Так, нефропротективні ефекти валсартану за рахунок зменшення ступеня мікроальбумінурії були підтверджені у випробуваннях MARVAL, ABCD-2V, SMART і DROP. Також доведено, що валсартан – метаболічно нейтральний, тобто не впливає на рівень холестерину, тригліцеридів, глюкози та сечової кислоти у крові (Goa et al., 1997).

На думку лекторки, не менш важливим у схемі сучасної комбінованої АГ є такий представник БКК, як амлодіпін. Це один із найкраще вивчених препаратів із класу дігідропіридино-вих БКК, який довів свою здатність знижувати серцево-судинний ризик більше ніж у 500 клінічних випробуваннях. Так, за результатами великомасштабного проспективного рандомізованого контрольованого дослідження ALLHAT амлодіпін значно знижував ризик загальної смертності, розвитку ІХС та її ускладнень (Bavry et al., 2002). На вітчизняному фармацевтичному ринку представлено комбінований гіпотензивний препарат із доведеною клінічною ефективністю – **Тіара Тріо** фармацевтичної компанії «Дарниця». До його складу входять валсартан (160 мг), амлодіпін (5 або 10 мг) та гідрохлортиазид (12,5 мг).

Вітчизняними вченими було проведено рандомізоване перехресне клінічне випробування «Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодіпину, гідрохлортиазиду і валсартану (**Тіара Тріо**) референтному лікарському засобу Exforge НСТ®» (Кравчук та співавт., 2019). Основною метою роботи стала оцінка ефективності антигіпертензивної терапії відповідно до її сучасних критеріїв у пацієнтів із високим та дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Так, оптимальний гіпотензивний препарат має відповідати наступним характеристикам:

- забезпечувати тривалий (≥ 24 год) та стабільний ефект;
- мати коефіцієнт Т/Р $>50\%$ (співвідношення залишкового гіпотензивного ефекту до максимального);
- сприяти регресу патологічних змін в органах-мішенях.



Т.В. Колесник

У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів (55 чоловіків та 35 жінок) віком 56 років і старше, які страждали на АГ II стадії, 2-3-го ступеня протягом щонайменше 10 років. Половина з них (основна група) отримувала препарат **Тіара Тріо**, інші (контрольна група) – оригінальний засіб Ко-Ексфорж (Novartis Pharma, Швейцарія). Обидва медикаменти призначали по 1 таблетці один раз на добу незалежно від приймання їжі впродовж 28 днів.

Середній рівень САТ до початку терапії становив 169 мм рт. ст., а ДАТ – 103 мм рт. ст. Оцінку АТ проводили один раз на тиждень. Варто зауважити, що вже через тиждень було досягнуто цільового рівня АТ, при цьому до кінця другого тижня показник вдалося знизити до <130/80 мм рт. ст.

Внаслідок проведеного лікування рівень офісного САТ на тлі приймання препарату **Тіара Тріо** знизився в середньому на 40,49 мм рт. ст., а діастолічного АТ (ДАТ) – на 23,27 мм рт. ст. У контрольній групі відмічалось наступне зниження показників: САТ – на 37,89 мм рт. ст., а ДАТ – на 19,94 мм рт. ст. Тобто зниження АТ було статистично значущим в обох групах. На додачу, дослідники оцінювали дію препаратів згідно з даними добового моніторингу АТ. Так, в основній групі вдень САТ у середньому знижувався на 31,56 мм рт. ст., а вночі – на 26,42 мм рт. ст., ДАТ – на 19,5 та 15,15 мм рт. ст. відповідно.

Т.В. Колесник зазначила, що у пацієнтів на тлі лікування в обох групах практично на однаковому рівні відбулося зниження центрального АТ та вирівнювання цифр АТ в аорті й на плечовій артерії (рис. 2). При цьому до початку терапії у всіх хворих величина центрального АТ була вищою за АТ на брахіальних артеріях. Ще одним важливим прогностичним маркером щодо ефективності проведеного лікування було зменшення ШППХ в аорті з 11,34 до 10,48 м/с вже через місяць від початку терапії.

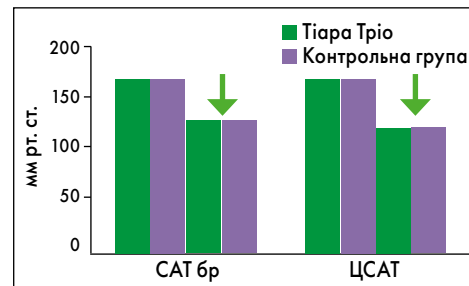


Рис. 2. Зміна брахіального та центрального САТ на тлі терапії

Таким чином, препарат **Тіара Тріо** підтвердив свою терапевтичну еквівалентність оригінальному засобу при лікуванні хворих на АГ груп високого та дуже високого кардіоваскулярного ризику. Безумовно, застосування фіксованих комбінацій під час антигіпертензивного лікування дозволяє досягти швидкого та стабільного клінічного ефекту, чим попереджає ризик виникнення ускладнень ССЗ, а також підвищує прихильність пацієнтів до призначеної терапії.

Підготувала Людмила Оніщук

КОПЛАВІКС®

таблетки, вкриті оболонкою, клопідогрель 75 мг / ацетилсаліцилова кислота 75 мг

Тривала прихильність до подвійної антитромбоцитарної терапії — ключовий фактор зниження ризику атеротромботичних подій^{2,3}



ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ:

зменшення кількості та кратності прийому таблеток^{2,4}

ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ

пацієнтів до лікування^{2,4}

Інформація про препарат КОПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою. Склад. Діючі речовини: клопідогрель, кислота ацетилсаліцилова; І таблетка містить клопідогрель гідросульфату у вигляді основи 75 мг та кислоти ацетилсаліцилової 75 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Фармакотерапевтична група. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C30. Показання. Профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у разі: гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у хворих, яким було проведено стентування під час черезшкірного коронарного втручання; гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболізу. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини; тяжка печінкова недостатність; гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив; підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи; пацієнти з існуючим мастоцитозом, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти може викликати тяжкі реакції гіперчутливості (включаючи циркуляторний шок з припливами крові, артеріальну гіпотензію, тахікардію і блювання); тяжка ниркова недостатність; гострі пептичні виразки; геморагічний діатез; серцева недостатність тяжкого ступеня; одночасне застосування ацетилсаліцилової кислоти та метотрексату в дозах 15 мг/тиждень і більше (у зв'язку з підвищенням гематологічної токсичності метотрексату відбувається зниження ниркового кліренсу метотрексату протизапальними агентами і витіснення саліцилатами метотрексату зі зв'язку з протеїнами плазми); III тримістр вагітності. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Дорослим та людям літнього віку препарат Коплавікс® призначають 1 раз на добу. Препарат Коплавікс® застосовують після того, як розпочато лікування клопідогрелем та АСК як окремими препаратами. Побічні реакції. Часті побічні реакції, що виникали під час монотерапії клопідогрелем, монотерапії АСК або при застосуванні клопідогрелю у комбінації з АСК під час клінічних досліджень, або повідомлення щодо яких надходили спонтанно: гематоми, носова кровотеча, шлунково-киш-

кові кровотечі, діарея, біль у животі, диспепсія, поява синців, кровотеча в місці проколювання. Застосування у період вагітності або годування груддю. Дані щодо клінічного застосування препарату Коплавікс® під час вагітності відсутні. Препарат Коплавікс® не слід застосовувати протягом I та II триместрів вагітності, крім випадків, коли клінічний стан жінки вимагає лікування клопідогрелем/АСК. Через наявність у складі препарату Коплавікс® АСК його застосування протягом III триместру вагітності протипоказане. Під час застосування препарату Коплавікс® слід припинити годування груддю. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Коплавікс® дітям (віком до 18 років) не встановлені. Не рекомендується призначати препарат Коплавікс® цій групі пацієнтів. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КОПЛАВІКС®, таблетки, вкриті оболонкою; РП № UA/11680/01/02, наказ №973 від 15.09.2016. 2. Bollati M., Gaita F., Anselmino M. Vascular Health and Risk Management, 2011; 7: 23–30. 3. Lim S. et al. Clin Drug Investig, 2015; 35: 833–842. 4. Deharo P. et al. International Journal of Cardiology, 2014; 172: e1–e2.

З М І С Т

РЕВМАТОЛОГІЯ

Глюкокортикоїди в ревматології: коли, кому і як довго?	21
Нестероїдні протизапальні препарати – ефективність чи безпека?	34

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Діуретична терапія при застійній серцевій недостатності	35
--	----

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Роль ревматолога в умовах пандемії COVID-19: факти, події, роздуми	
І.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, С.Х. Тер-Вартанян, І.Н. Найштетик	16
Клінічні рекомендації для дорослих пацієнтів із ревматичними захворюваннями в умовах пандемії COVID-19	
С.Х. Тер-Вартанян, А.М. Гнилорібов, Д.Г. Рекалов, Є.Д. Егудина, І.Ю. Головач, І.М. Найштетик	19
Ревматологічна допомога в умовах пандемії COVID-19	
23	
Ефективність фебуксостату для запобігання розвитку церебральних та серцево-судинних подій при гіперурикемії	
25	
COVID-19 у кардіологічній практиці: найважливіше зі світового досвіду і рекомендацій ESC	
26	
Хвороба Фабрі під масками гіпертрофії міокарда, кардіоміопатії та ниркової недостатності	
31	
Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах	
Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, А.Б. Безродний	39

Пропонуємо до уваги читачів видання

**«Клінічні випадки та сценарії
у невідкладній кардіології»**
під редакцією
члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора
О.М. Пархоменка.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, основані на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно з'являли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті

www.health-ua.com



Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»
За підтримки International Society for Vascular Health

**Науково-практична конференція
Медико-соціальні проблеми
артеріальної гіпертензії
в Україні**



25-27 жовтня,
м. Львів

Місце проведення: Premier Hotel Dnister
(вул. Матейка, 6)

- Сертифікати європейського та українського зразка (сумарно до 30 балів)
- Десять іноземних спікерів
- Майстер-класи та міждисциплінарні дискусії
- Школа кардіології для сімейних лікарів та молодих фахівців-кардіологів

Контакти

+380 (98) 076-76-59
+ 38 (097) 760-63-53
+380 (67) 499-83-31

10-12 червня 2020 року



**МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ**

Конгрес виставлено до «Регистру з'їздів, конференцій, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводяться у 2020 році», затвердженому НАМН та МОЗ України.
Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримують СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації

Виставковий центр
ACCO International



м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
станція метро «Шулявська»

Організатори



23-25 вересня 2020 року



**XIII МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА
LABComplex**

АНАЛІТИКА ЛАБОРАТОРІЯ БІОТЕХНОЛОГІЙ HI-TECH

+380 (44) 206-10-15
+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99



@lab@lmt.kiev.ua
@labcomplex@lmt.kiev.ua
info@labcomplex.com

WWW.LABCOMPLEX.COM

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2020 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

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

Передплатний індекс — 37639
Періодичність виходу — 6 разів на рік
Вартість передплати — 570,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
UA 253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк»,
МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ,
вул. Генерала Шаповала, 2
Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» Код ЄДРПОУ [38419785] Пр [UA 253510050000026007628853200] Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Вид платежу	Період	Сума	Підпис платника _____ Дата « ____ » ____ 20 ____ р.
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс — 37639)	 місяців (2020 р.)			
КВІТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя» Код ЄДРПОУ [38419785] Пр [UA 253510050000026007628853200] Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: _____ П.І.Б. _____ Поштовий індекс та адреса платника _____	Вид платежу	Період	Сума	Підпис платника _____ Дата « ____ » ____ 20 ____ р.
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс — 37639)	 місяців (2020 р.)			
Касир _____	Касир _____				



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабака, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачев, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
В.П. Черних, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР ІЗ РОЗВИТКУ Людмила Жданова

Свідоцтво KB № 14877-3848P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37639

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

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

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

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

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69», 04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.
Підписано до друку: травень 2020 р.
Замовлення №210052020. Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад.

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і COVID-19: міфи та реальність

В умовах пандемії COVID-19 у багатьох ЗМІ почали ширитися гіпотези щодо можливого погіршення стану таких пацієнтів на тлі тривалого приймання блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА). За фаховою думкою наша редакція звернулася до завідувача відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, професора кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Юрія Миколайовича Сіренка. Він дав професійну оцінку зазначеній проблемі з огляду на позиції міжнародних рекомендацій щодо лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Юрію Миколайовичу, розкажіть, будь ласка, що стало передумовою для висловлення припущень, що блокатори РААС можуть ускладнювати перебіг COVID-19 у пацієнтів із ССЗ?

Безперечно, сьогодні провідне місце в лікуванні низки ССЗ у міжнародних рекомендаціях посідають саме блокатори РААС, ефективність яких доведено в численних клінічних рандомізованих дослідженнях. Ця система є ключовим фактором підтримання серцево-судинного (СС) гомеостазу за рахунок взаємодії гормонів, які регулюють судинний тонус, обмін речовин, електролітів та води, проліферацію, запалення тощо. Під дією реніну ангіотензиноген, який переважно синтезується в печінці, перетворюється на ангіотензин I. Останній під дію АПФ трансформується в ангіотензин II – потужний вазоконстриктор, стимулятор проліферації клітин та активатор інших нейрогуморальних систем (альдостерон і катехоламіни).

Крім того, ангіотензин II є первинним субстратом мембранного білка АПФ 2-го типу (АПФ-2), під впливом якого ангіотензин II розщеплюється до ангіотензину-(1-7), що з'єднується із MasR-рецептором, та біологічно неактивного ангіотензину-(1-9). За рахунок зменшення кількості ангіотензину II, який активує рецептори першого типу, можливої активації рецепторів 2-го типу й MasR, послаблюються такі основні патогенні ефекти ангіотензину II, як вазоконстрикція, затримання натрію та води в організмі, ремоделювання та запалення, що своєю чергою попереджає значне підвищення артеріального тиску та ураження органів-мішеней. Слід нагадати, що є два типи РААС: органна й циркулююча, та всі вказані компоненти можуть бути наявними як у крові, так і в органах.

Нещодавно було з'ясовано, що новий коронавірус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus), який викликає тяжку атипову пневмонію, інфікує епітеліальні клітини альвеол легень людини шляхом зв'язування з рецепторами АПФ-2. Варто зауважити, що цей білок виступає своєрідним «транспортним» SARS-CoV-2 у клітині легень.

Окремі експериментальні доклінічні дослідження дозволили припустити, що оскільки блокатори РААС здатні збільшувати експресію АПФ-2, існує ймовірність зростання ризику ураження легеневої тканини вірусом COVID-19 на тлі хронічного приймання даних препаратів. Це і стало приводом до ініціювання дискусії щодо безпеки їхнього застосування у пацієнтів в умовах пандемії COVID-19. Додаткова інформація з епіцентрів захворюваності стосовно тяжкого перебігу COVID-19 в осіб похилого віку з наявними ССЗ тільки підлила у вогонь олії.

Пане професоре, чи існує на сьогодні наукове підґрунтя для продовження цієї дискусії?

Важливо відмітити, що іАПФ та БРА мають різні механізми попередження реалізації ефектів ангіотензину II. Незважаючи на подібність хімічної структури, АПФ та АПФ-2 значно різняться саме активними ферментними ділянками. З огляду на це іАПФ не впливають безпосередньо на активність АПФ-2 (Rice et al., 2004). Так, в експериментальних дослідженнях на тваринах не було отримано достовірного підтвердження будь-якого впливу як іАПФ, так і БРА на активність АПФ-2 (Hamming et al., 2008; Ferrario et al., 2005; Ocaranza et al., 2006; Churchill et al., 2012).

На додаток, було проведено декілька клінічних випробувань щодо впливу блокаторів РААС на експресію АПФ-2. В одному з них було показано, що внутрішньовенне введення іАПФ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця не впливає на утворення ангіотензину-(1-7). Своєю чергою це ставить під сумнів дію іАПФ на АПФ-2-опосередкований метаболізм ангіотензину II (Campbell et al., 2004).

Ще в одному дослідженні були отримані подібні результати щодо незмінного рівня ангіотензину-(1-7) на тлі монотерапії артеріальної гіпертензії (АГ) каптоприлом. При цьому спостерігалось збільшення вмісту ангіотензину-(1-7) у пацієнтів з АГ після шести місяців регулярного приймання даного препарату (Luque et al., 1996).

Також у декількох клінічних дослідженнях вивчали активність АПФ-2 у плазмі крові або рівень цього ферменту в сечі пацієнтів, які протягом тривалого часу отримували блокатори РААС. Було доведено, що у хворих активність АПФ-2 в сироватці крові на тлі застосування будь-якого препарату із груп іАПФ чи БРА була аналогічною порівняно з тими, кому не призначали подібні лікарські засоби (Epelman et al., 2009; Walters et al., 2017; Ramchand et al., 2020). Окрім того, при прийманні БРА у людей збільшується експресія АПФ-2 лише у тканинах СС-системи, нирок, а не легень, що є механізмом СС-протекторного ефекту цих препаратів.

Отже, на сьогодні немає переконливих даних стосовно підвищення експресії АПФ-2 у клітинах легень під час лікування ССЗ блокаторами РААС. Тому необхідно продовжувати клінічні дослідження для детального вивчення особливостей взаємодії SARS-CoV-2 та РААС в людському організмі (Vaduganathan et al., 2020).

Чи можна виділити певні категорії пацієнтів із ССЗ, в яких ураження дихальної системи, спричинене SARS-CoV-2, спостерігається частіше порівняно з іншими?

Зрозуміло, що особи похилого віку загалом є більш сприйнятливими не лише до коронавірусної інфекції, але й будь-яких інших гострих респіраторних захворювань. Так, під час госпіталізації пацієнтів із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) майже в половині з них діагностують бронхіти або вогнищеві пневмонії. Це пов'язано насамперед із віковими змінами анатомічно-фізіологічних особливостей дихальної системи, дисбалансом імунного статусу, збільшенням активності РААС та коморбідністю. Слід відмітити, що активація РААС є одним з основних патогенетичних механізмів переважної більшості ССЗ (здебільшого АГ та ХСН).

Також варто згадати про результати нещодавнього дослідження, за якими виявлений значно вищий рівень ангіотензину II у пацієнтів із пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2, порівняно зі здоровими людьми, що асоційовано з тяжчим ураженням легень (Liu et al., 2020). Крім того, наявні дані про те, що розчинна циркулююча форма АПФ-2 може виступати в ролі пастки для зв'язування з рецепторами SARS-CoV-2. Це зумовлює сповільнення проникнення вірусу до клітин легень і полегшує перебіг інфекційного процесу (Battle et al., 2020).

Якою є позиція провідних світових кардіологічних товариств стосовно застосування блокаторів РААС у пацієнтів із ССЗ та COVID-19?

Цілком зрозуміло, що відміна антигіпертензивної терапії у хворих на ССЗ, особливо після перенесеної СС-катастрофи, однозначно призведе до зростання смертності. При цьому із впевненістю можна стверджувати, що рівень СС-летальності за відміни базових препаратів для лікування ССЗ буде однозначно вищим, ніж серед хворих у разі можливого інфікування COVID-19.

Таким чином, усі світові професійні кардіологічні спільноти дійшли висновку про необхідність продовження приймання блокаторів РААС у таких пацієнтів. Відповідну колегіальну заяву 17 березня зробили Американська кардіологічна асоціація (АНА), Американський коледж кардіологів (ACC) та Американське товариство з серцевої недостатності (HFSA). Вони акцентували увагу клініцистів



Ю.М. Сіренко

на тому, що на сьогодні відсутні будь-які експериментальні або клінічні дані стосовно негативних наслідків застосування іАПФ чи БРА в осіб із ССЗ та COVID-19. Також аналогічну позицію зайняли Європейське товариство кардіологів (ESC), Європейське товариство гіпертензії (ESH), Британське товариство гіпертензії (BHS), Британське серцево-судинне товариство (BSC), Канадське товариство Hypertension Canada, Канадське серцево-судинне товариство (CCVS), Міжнародне товариство гіпертензії (ISH) та ін.

До того ж було зазначено, що блокатори РААС не слід відміняти у хворих із підозрою або підтвердженням COVID-19, якщо їхній загальний стан не тяжкий. Окрім професійних медичних організацій таку думку підтримала провідна регуляторна установа – Європейське агентство лікарських засобів (EMA).

Чи існують якісь особливості антигіпертензивної терапії у пацієнтів із ССЗ та підтвердженням COVID-19?

Ні, у таких пацієнтів застосовують традиційну антигіпертензивну терапію відповідно до рекомендацій ESC та ESH від 2018 р. При цьому стратегія медикаментозного лікування АГ передбачає покроковий підхід із призначенням фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів:

- I крок: початкова терапія у вигляді подвійної комбінації іАПФ або БРА та блокатора кальцієвих каналів (БКК) чи діуретика;
- II крок: потрібна комбінація іАПФ або БРА, БКК та діуретика;
- III крок: до потрібної комбінації додають спіронолактон у дозі 25-50 мг/добу або інший діуретик, або α -/ β -блокатор.

Використання фіксованих комбінацій гіпотензивних засобів дає можливість одночасного впливу на декілька ланок патогенезу, збільшення тривалості дії ліків та забезпечення оптимального комплаєнсу пацієнта. Зокрема, у дослідженні ACCOMPLISH було доведено підвищення ефективності лікування вдвічі на тлі застосування комбінації гіпотензивних препаратів в одній таблетці (Jamerson et al., 2007). Серед найкраще вивчених подвійних комбінацій у світі варто відзначити такі на основі периндоприлу з індапамідом або амлодипіном, які завдяки синергізму своєї дії здатні суттєво мінімізувати СС-ризик. Окрім того, в межах досліджень достеменно проаналізовано потрібну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів, як-то периндоприл, індапамід та амлодипін. Також вискоєфективними у лікуванні неускладненої АГ є подвійні фіксовані комбінації периндоприлу з індапамідом або амлодипіном.

На сучасному українському фармацевтичному ринку представлені наступні вітчизняні комбіновані антигіпертензивні препарати виробництва компанії «Мікрохім»: подвійні **Ін-Алітер** (периндоприл + індапамід), **Ам-Алітер** (периндоприл + амлодипін) та потрібний **Три-Алітер** (периндоприл + індапамід + амлодипін). Усі вони пройшли відкриті рандомізовані клінічні випробування та підтвердили свою біоеквівалентність оригінальним препаратам. На додачу, зазначені лікарські засоби мають широкий спектр доз, що дозволяє підібрати оптимальну терапію та забезпечує їхню хорошу переносимість, а доступна ціна – можливість ефективного лікування.

Підготувала Людмила Оніщук

Серцево-судинна патологія у практиці сімейного лікаря

Наприкінці лютого у Львові відбувся науковий симпозиум із міжнародною участю «Серцево-судинна допомога у практиці сімейного лікаря: діагностика, лікування, профілактика». Подія зібрала більш ніж 700 різнофахових спеціалістів, зокрема сімейних лікарів та кардіологів, з усіх куточків Західної України. Протягом двох днів активної науково-просвітницької діяльності були висвітлені актуальні аспекти діагностики, терапії та профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Серед ґрунтовних доповідей неабияке зацікавлення лікарів викликала презентація міжнародного багатоцентрового дослідження EUROASPIRE V (2019) у контексті гендерних відмінностей щодо попередження, ведення та наслідків ССЗ, яку представила на розсуд аудиторії одна з авторів та очільниця роботи, професор Королівського коледжу Лондона (Велика Британія) Корнелія Котцева. Вона розпочала виступ із поширених, зокрема з-поміж лікарів, міфів стосовно захворювань серця у жінок та їхнього розвінчання.

Відтак, вважається, що на ССЗ більшою мірою страждають чоловіки, тоді як основною загрозою для жінок є рак. Натомість хвороби серця частіше вражають представниць жіночої статі та є значно поширенішими за всі форми раку разом.

Слід зауважити, що на захворювання серця страждають жінки будь-якого віку, всупереч міфу, що стосувався виникнення ССЗ у літніх людей. До того ж у молодих пацієнток поєднання куріння та застосування протизаплідних препаратів підвищує ризик ССЗ на 20%. Також доповідка зауважила, що «...навіть якщо ви бігаєте марафон, ризик ССЗ не зникає повністю. А такі фактори, як холестерин, шкідливі дієтичні уподобання, куріння можуть зрівноважити інші корисні звички». Таким чином, заняття фітнесом однозначно не зводять до нуля ймовірність виникнення ССЗ.

Професор також розвінчала хибну думку про те, що часто перебіг ССЗ у жінок є безсимптомним. Насправді у пацієнток часто спостерігаються задишка, нудота/блювання, біль у спині чи шелепі, запаморочення, непритомність.

Згідно зі статистичними даними, ССЗ є основною причиною смерті у Європі (European CVD statistics, EHN&ESC, 2017). Так, щороку від ССЗ помирає 3,9 млн осіб, серед яких 2,1 млн жінок та 1,8 млн чоловіків. У загальній структурі смертності майже половина всіх летальних випадків припадає на смерть від ССЗ, із них 49% у жінок і 40% у чоловіків (рис. 1). Тож актуальність проблеми не потребує додаткового обґрунтування, а важливість роботи з вивчення перебігу, лікування та запобігання ССЗ не підлягає сумніву.

У дослідженні EUROASPIRE V взяли участь медичні центри із 27 країн Європи, зокрема Україна, Близького Сходу та Центральної Азії. Метою роботи було:

- визначити пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та осіб із високим ризиком розвитку ССЗ, в яких реалізовані європейські рекомендації стосовно профілактики ССЗ у клінічній практиці з модифікації способу життя, лікування артеріальної гіпертензії (АГ), а також дисліпідемії та порушення вуглеводного обміну;
- встановити, чи покращилася практика профілактичної кардіології у хворих на ІХС із високим ризиком розвитку ССЗ в EUROASPIRE V порівняно із тими центрами, які брали участь у попередньому дослідженні EUROASPIRE IV.

Оцінку результатів проводили на основі даних щодо частки пацієнтів з ІХС та високим ризиком розвитку ССЗ, які досягають

модифікації способу життя та терапевтичних цілей у межах профілактики ССЗ, визначених у спільних європейських рекомендаціях.

Професор Корнелія Котцева представила узагальнені дані щодо гендерних особливостей найвагоміших факторів ризику. Так, класичні чинники ризику ССЗ у жінок і чоловіків є однаковими, проте існують розбіжності за їхньою поширеністю. Хоча серед курців переважають чоловіки, ризик, пов'язаний із курінням, пропорційно вищий у жінок. Також у пацієнток регулярне вживання підсолоджених напоїв корелює з підвищенням імовірності розвитку ІХС на 35%. Крім того, у жінок спостерігається більша поширеність ожиріння. Індекс маси тіла (ІМТ) як незалежний прогностичний фактор мозкових та коронарних подій має більшу предикативну вагу також у представниць жіночої статі (рис. 2).

Такий вагомий фактор ризику ІХС, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу також частіше трапляється у жінок після 20 років порівняно з чоловіками. Поширеність АГ – без суттєвих гендерних відмінностей, проте для жінок є небезпечнішою. А от підвищений рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) має гірше прогностичне значення для чоловіків, проте частіше зустрічається серед жінок (рис. 3).

Отже, ССЗ – не лише хвороба чоловіків. Більш ніж одна із трьох жінок помирає внаслідок ССЗ чи інсульту. Але цьому можна запобігти.

Заслужений лікар України, віце-президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація серцево-судинної допомоги сімейної медицини», завідувачка кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Марина Миколаївна Долженко у своєму виступі наголосила: «Треба допомагати сімейним лікарям!». Згідно зі статистичними даними, четверо з десяти пацієнтів, що потрапляють на консультацію до сімейного лікаря, мають ССЗ (EPCCS Council, 2018).

У своїй доповіді «Лікування хворого з артеріальною гіпертензією та хронічним коронарним синдромом за Європейськими рекомендаціями 2018-2019 рр.» Марина Миколаївна висвітлила проблематику профілактики інсульту та АГ. Одним із найважливіших аспектів запобігання виникненню даних захворювань є рівень артеріального тиску.

Також особливий акцент був зроблений на необхідності генетичного скринінгу інсульту задля ефективної профілактики. Так, особи із хворобою Фабрі, полікістозом нирок, фібром'язовою дисплазією шийки матки та ЦД 1-го й 2-го типу мають набагато вищий ризик захворюваності (Meschia et al., 2014). Цікавою тезою стало те, що вага при народженні менш ніж 2,5 кг відіграє важливу роль у розвитку АГ та інсульту в майбутньому через меншу кількість клубочків у нирках.

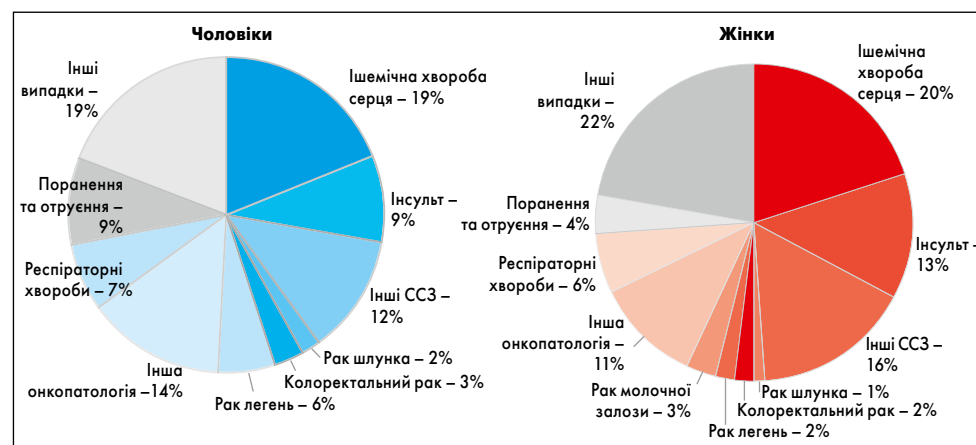


Рис. 1. Загальні причини смертності через ССЗ відповідно до статі

Примітка: Адаптовано за European CVD statistics, 2017, EHN Brussels, ESC Sophia Antipolis.

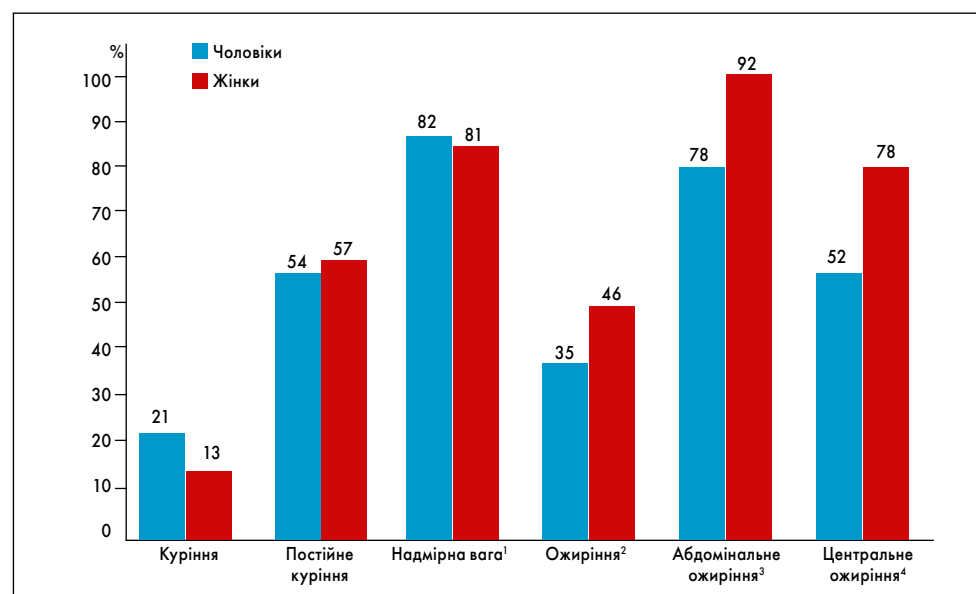


Рис. 2. Поширеність факторів ризику ССЗ за статевими ознаками

Примітки: ¹ ІМТ ≥ 25 кг/м²; ² ІМТ ≥ 30 кг/м²; ³ окружність талії ≥ 80 см (жінки), ≥ 94 см (чоловіки); ⁴ окружність талії ≥ 88 см (жінки), ≥ 102 см (чоловіки).

За словами спікера, основна стратегія сьогодні – це терапія комбінованими препаратами з фіксованими дозами діючих речовин. Метою лікування є зниження ризику розвитку серцево-судинних (СС) катастроф і смертності. Досягнення цільових рівнів АТ дозволяє втілити дану мету.

Темою наступного виступу професора Долженко стало лікування постменопаузальних розладів у хворих на ССЗ. Окрему увагу було приділено гендерним відмінностям та надано порівняльну характеристику причин смертності чоловіків і жінок у Європі.

Статистичні дані свідчать, що жінки мають набагато вищі показники смертності унаслідок ССЗ. Як фактор ризику розвитку ІХС у жінок розглядається менопауза, асоційована з потенційними ефектами зниження функцій яєчників на роботу СС-системи, рівень АТ та різноманітні метаболічні параметри.

Щодо гендерних особливостей лікування осіб із серцевою недостатністю (СН) та ЦД, було проведено дослідження, за результатами якого β -блокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) частіше застосовують чоловіки, а діуретики та сартани – жінки. Також доповідка озвучила висновок, що на ІХС хворіють більшою мірою чоловіки, а на АГ – жінки (Swedish Heart Failure Registry, 2012).

На додачу, яскравий акцент був зроблений на оцінці користі та ризику менопаузальної гормональної терапії (МГТ). Лікування естрогенами може чинити кардіопротективний ефект, якщо ініційоване під час менопаузи у жінок віком до 60 років. Але Європейське товариство кардіологів (ESC) не підтримує призначення МГТ хворим на ССЗ. Національний консенсус України обов'язково рекомендує проводити визначення СС-ризiku в жінок до застосування МГТ, незважаючи на останні дослідження, в яких було показано зниження загального холестерину та товщини інтим-медіального комплексу судин. Водночас замісну гормональну терапію не слід призначати жінкам похилого віку, через 10 років після настання клімаксу та як рутинне лікування у літніх пацієнток з ІХС (IMS, 2011).

Лікар-кардіолог, д. мед. н., професор Юрій Андрійович Іванів (кафедра променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького) виступив із доповіддю «Відтерміновані патологічні зміни в серці, зумовлені променевою терапією». На сьогодні основними причинами захворюваності й смертності є ССЗ та рак, тож лекція була надзвичайно актуальною та інформативною.

ССЗ – найчастіша причина смерті з-поміж хворих, у яких проводили радіаційну терапію із приводу лімфоми Ходжкіна. Такі хворі мають підвищену вірогідність розвитку ІХС, клапанні вад серця, хронічну недостатність кровообігу, патологічних змін перикарда та раптової смерті, особливо, якщо променеву терапію застосовували у пацієнтів молодше 40 років. Відносний ризик смерті від інфаркту міокарда (ІМ) є втричі вищим у тих осіб, яким виконували опромінення середостіння порівняно з тими, хто її не отримували (Cuzick et al., 1994).

Радіація пошкоджує ендотелій судин, тому в ділянці, яку опромінювали, виникають судинні зміни, ураження капілярів проявляється телеангіектазіями. У крупніших судинах, зокрема сонних та вінцевих артеріях, виникають тромботичні, запальні та склеротичні зміни. Професор Іванів проілюстрував свою доповідь цікавими клінічними випадками із власної лікарської практики.

До факторів ризику радіаційно зумовленої патології серця відносять наступні:

- опромінення передньої грудної стінки;
- вік <50 років;
- провокувальні ССЗ чинники;
- вже наявні ССЗ;
- велика загальна доза опромінення (>30 Гр);

- велика одноразова доза (>2 Гр/день);
- пухлина в самому серці чи біля нього;
- відсутність обмеження зони опромінення;

- супутня хіміотерапія антрациклінами.

Юрій Андрійович наголосив, що пацієнти, які успішно пройшли терапію із приводу раку, а особливо молочної залози, лімфогранулематозу, лімфоми Ходжкіна, повинні обстежуватися у кардіолога принаймні раз на п'ять років задля вчасної діагностики та попередження ускладнень і летальних наслідків.

Заслужений лікар України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені Данила Галицького, д. мед. н., професор Роман Ярославович Дутка представив доповідь рекомендаційного характеру «Дискусійні питання постановки діагнозу ішемічної (вінцевої) хвороби серця». У поняття ІХС включаються неспецифічні синдроми, одним з яких є, власне, вінцева хвороба серця — локальні зміни вінцевих судин. У розвинених країнах діагноз встановлюється згідно з результатами КАГ. Лікування зводиться до ревізії пошкодженої артерії.

Із доповіддю про шляхи досягнення контролю АТ при ізольованій систолічній АГ (ІСАГ) виступила **провідний науковий співробітник ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олена Геннадіївна Несукай**. Лектор розглянула такі питання, як особливості лікування хворих на ІСАГ, ризику, пов'язані з ІСАГ в осіб похилого віку, тощо. Важливість проблематики даної патології полягає в її значимості як чинника ризику розвитку СС-ускладнень — порівняно з нормотоніками смертність від ССЗ збільшується у 2-5 разів, загальна — на 51%.

АТ, особливо систолічний (САТ), має фізіологічну тенденцію до зростання з віком, внаслідок чого причина ІСАГ часто не ідентифікується. Якщо ж у клінічній практиці трапляється пацієнт із заниженими показниками діастолічного АТ, слід обов'язково виключити недостатність аортального клапана.

До можливих факторів ризику виникнення ІСАГ відносять: генетичну схильність та поліморфізм генів, зниження еластичності або ж підвищену жорсткість великих артерій, а особливо аорти, дисфункцію ендотелію та атеросклероз, солечутливість, анемію, гіпертиреоз, недостатність аортального клапана, обструктивне апное сну (Дзизинський, Протасов, 2008).

Окрему увагу було приділено Фремінгемському дослідженню серця Franklin et al. (1999), присвяченому вивченню перебігу ССЗ серед населення протягом десятків років. Дане випробування ілюструє вплив САТ і пульсового тиску на ризик ІХС (рис. 4).

«Людина старішає настільки, наскільки старіють її судини» — процитувала лектор слова відомого лікаря Томаса Сіденгама.

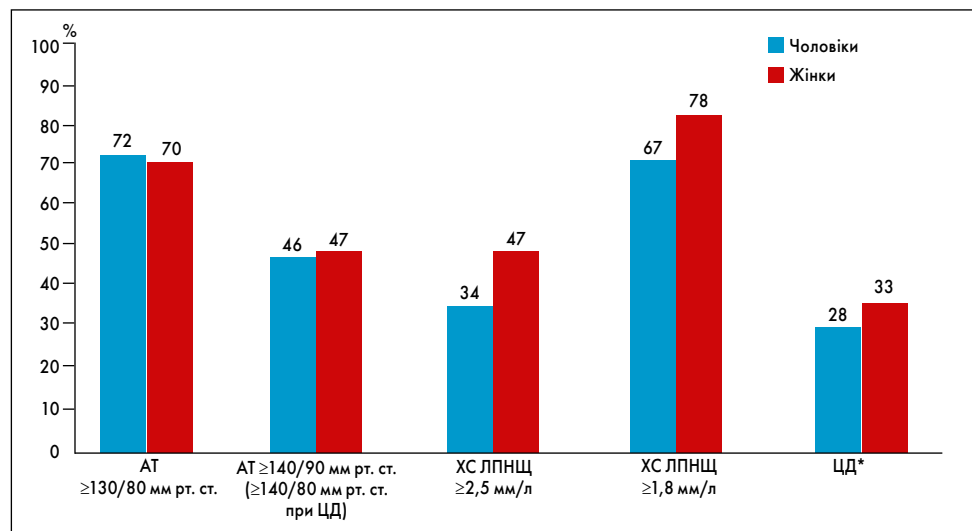


Рис. 3. Поширеність підвищеного рівня АТ, ХС ЛПНЩ і ЦД за статевими ознаками

Примітка: * Самозвітання.

Так, підвищення швидкості пульсової хвилі на 1 м/с підвищує ризик СС-подій на 14%, СС-летальності — на 15% та смерті з будь-яких причин — на 15% (Charlambos et al., 2010).

Не менш детально було висвітлене лікування пацієнтів з ІСАГ. Як вважає професор Несукай, гіпертонія — німий ворог, тому лікування в жодному разі не варто відкладати на потім. При високому нормальному АТ (130-139/85-89 мм рт. ст.) пацієнтові рекомендовано модифікацію способу життя, а для хворих із високим ризиком ССЗ, особливо ІХС, розглядають медикаментозне лікування. У разі АГ І ст. (АТ 140-159/90-99 мм рт. ст.) зміна способу життя є малоефективною, фармакотерапію призначають пацієнтам із високою вірогідністю СС-подій, захворюваннями нирок або ураженнями органів-мішеней. В осіб із низьким та помірним ризиком без патологічних ознак СС-системи, нирок та органів-мішеней застосовують лікування тоді, коли зміни способу життя після 3-6 місяців не спричинили належного ефекту. При АГ ІІ та ІІІ ст. (АТ 160-179/100-109 і >180/110 мм рт. ст. відповідно) стратегія не відрізняється — зміна способу життя, негайне призначення медикаментозної терапії відповідно до актуальних рекомендацій з очікуванням досягнення цільових показників АТ через три місяці (ESC/ESH, 2018).

Академік Академії наук вищої освіти України, д. мед. н., професор, завідувач кафедри сімейної медицини ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького Юліан Григорович Кияк у доповіді «Вплив факторів ризику ІХС на аспіринорезистентність та покази до застосування нових пероральних антитромботичних препаратів» проілюстрував деякі аспекти власного дослідження. Клітинні механізми коронаросклерозу, тромбоутворення і резистентності до антитромбоцитарної терапії при ІХС та гострих коронарних синдромах (ГКС) наразі перебувають у центрі уваги багатьох науковців. За різними даними, резистентність до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) зустрічається у 5-40% пацієнтів

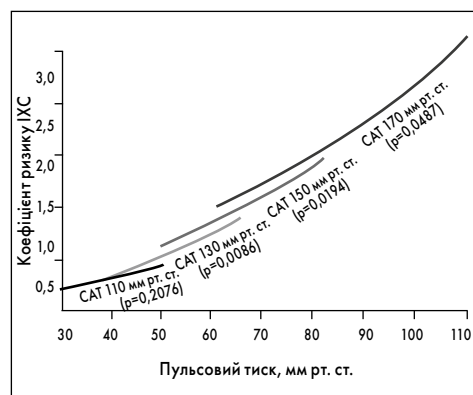


Рис. 4. Вплив САТ і пульсового тиску на ризик ІХС

з ІХС та у 8-30% тих, хто отримував клопидогрель. Тож важливим є вивчення ультраструктури вінцевих артерій і тромбоцитів у осіб з ГКС, а також тромбів, отриманих шляхом мануальної аспірації при проведенні черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) із метою визначення причин резистентності до АСК у даних пацієнтів.

Родзинкою доповіді професора Кияка стали численні клінічні випадки, які були детально описані та проілюстровані. Добре запам'ятався 76-річний пацієнт, у якого кальцевий індекс дорівнював 4123 одиницям, що відповідає 4-му ступеню кальцифікації коронарних артерій і значно перевищує середньостатистичний рівень для даного віку. Такі цифри виникли внаслідок радіаційного впливу на судини. Опромінення викликає апоптоз клітин крові та ендотеліальних клітин. Навіть при належному лікуванні та профілактиці хворий із такими вихідними даними не може прожити довго, тож ступінь кальцифікації коронарних артерій визначає ризик раптової смерті.

У ході лекції слухачам були представлені світлинки з мікроскопічних препаратів, що зображають клітинні механізми утворення коронаросклерозу, тромбів та резистентності до АСК. Окрім того, були озвучені цікаві висновки, наприклад: за відсутності кальцифікації вінцевих артерій ІХС та коронаросклероз є малоімовірними, що доведено застосуванням мультidetекторної КТ, а сама кальцифікація — маркер тяжкості ІХС. У процесі вивчення цієї теми професор та його колеги з'ясували, що зниження рівня іонізованого Ca^{++} у крові пацієнтів є основною причиною таких змін, а також вперше виявили осифікацію вінцевих артерій та ектопічні осередки гемопоезу в стінках склерозованих коронарних артерій.

Виступ «Лікування хворих з фібриляцією передсердь: як попередити катастрофу?» представила **член Асоціації кардіологів України, доцент кафедри кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ), к. мед. н. Ірина Володимирівна Давидова**.

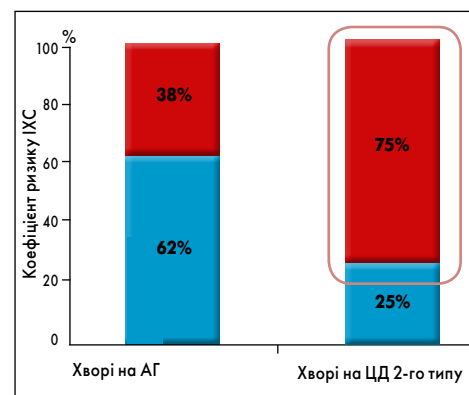


Рис. 5. Складність нормалізації та контролю АТ у хворих на ЦД 2-го типу

Фібриляцію передсердь (ФП) класифікують на пароксизмальну, яка припиняється самостійно і триває до семи днів, а частіше до 24 годин, персистуючу, що не проходить самостійно та зазвичай спостерігається понад сім днів, і перманентну, яка може продовжуватися більш ніж рік.

Існують різні підходи до профілактики тромбозів у пацієнтів із ФП на підставі шкали $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$. Так, якщо наявні один серйозний або два і більше клінічно легших фактори ризику, рекомендовано призначити пероральну антикоагулянтну терапію, у разі наявності одного — пероральну антикоагулянтну терапію або АСК у дозі 75-325 мг щоденно. Якщо ж чинники ризику відсутні, розглядають використання АСК, або ж антитромботичне лікування не застосовують. За призначення пацієнтові антитромботичної терапії варто оцінити вірогідність виникнення геморагічних ускладнень. Ризик кровотечі визначають за шкалою HAS-BLED , наявність ≥ 3 балів вказує на високу ймовірність її розвитку (ESC, 2012).

До основних ускладнень ФП відносять тромбоемболії, які є причиною появи третини всіх випадків інсульту й тахікардіоміопатії, що розвиваються у 4% хворих протягом року та разом призводять до зростання рівня СС-смерті вдвічі. У лікуванні осіб із ФП застосовують базисну терапію основного захворювання, антитромботичні засоби, контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) та антиаритміки.

У пацієнтів із ЦД 2-го типу складно нормалізувати та контролювати АТ. За даними міжнародних досліджень, лише чверть осіб із ЦД досягають цільового рівня АТ (Hajjar et al., 2003). Хоча, на думку професора Давидової, ця цифра в Україні є значно нижчою (рис. 5).

Окрім того, в межах доповіді були представлені рекомендації Німецького товариства з терапії аритмій, згідно з якими у пацієнта перед призначенням антиаритмічних препаратів слід провести оцінку вмісту електролітів. Відповідно до настанови Німецького товариства з дослідження магнію (2013), за наявності дефіциту магнію та його ознак варто вводити цей елемент із метою компенсації. Тож при корекції порушень вмісту електролітів у багатьох випадках можна уникнути призначення антиаритмічних засобів.

Стратегія лікування ФП має на меті виконання трьох завдань, як-то:

- контроль ЧСС;
- нормалізація ритму;
- профілактика тромбоемболії.

Контроль патологічно прискореного серцебиття здійснюється за допомогою β -блокаторів, дигоксину та блокаторів кальцевих каналів. Порушення синусового ритму коригуються такими препаратами, як прокаїнамід, дизопірамід, флекаїнід, пропафенон, аміодарон, у разі неефективності фармакотерапії застосовують кардіоверсію, хірургічну або процедурну абляцію чи штучний водій ритму. У виборі між контролем ЧСС та ритму варто звертати увагу на такі фактори, як тип ФП, вік, супутні захворювання, симптоми та побажання пацієнта (Fuster et al., 2006). За даними досліджень AFFIRM та RACE, різниці у дієвості між цими двома стратегіями немає (Wyse et al., 2002, Van Gelder et al., 2002). Проте, незалежно від вибору, головною метою лишається профілактика тромбоемболії (Lip, Tse, 2007).

Підготувала **Ольга Маковецька**

Уже в Україні

НОВІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ!

Севікар НСТ та Олметек Плюс

Оригінальні комбінації з потужним блокатором РАС
олмесартаном, які підкорюють гіпертензію!



☒ 9 з 10 пацієнтів з помірною та важкою гіпертензією, які отримують
Севікар НСТ, досягають цільового АТ!¹

☒ Олметек плюс перевершує по ефективності інші комбінації БРА з ГХТЗ²

1. Weir et al. J Clin Hypertens 2011;13:404–12. 2. Ram S, Venketa C., J Clin Hypertens 2004; 6: 569–577

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СЕВІКАР НСТ. **Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл; амлодіпину бесилат; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, амлодіпину бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодіпину 5 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг; або олмесартану медоксомілу 40 мг, амлодіпину бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодіпину 10 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II в комбінації з іншими препаратами. Олмесартану медоксоміл, амлодіпін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09DX03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин, до похідних дигідропіридину або до сульфаніламідних речовин (оскільки гідрохлоротіазид є сульфаніламідним препаратом) або до будь-якої з допоміжних речовин: Тяжкі порушення функції нирок. Стійка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестази та обструктивні захворювання жовчних проток. II та III триместр вагітності. Сумісне застосування препарату Севікар НСТ і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²). Через вміст у препараті амлодіпину як діючої речовини Севікар НСТ протипоказаний пацієнтам з: шоком (у тому числі кардіогенним шоком); тяжкою гіпотензією; порушенням відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня); гемодинамічно нестабільною серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Таблетки препарату Севікар НСТ приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. Таблетку слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад стаканом води). Таблетку не слід розжовувати. Препарат потрібно приймати кожного дня в один і той самий час. **Побічні реакції.** Під час лікування препаратом Севікар НСТ найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як: периферичний набряк, головний біль і запаморочення. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ОЛМЕТЕК ПЛЮС. **Склад:** діючі речовини: олмесартану медоксоміл; гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг або олмесартану медоксомілу 40 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на ренін-ангіотензивну систему. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D A08. **Показання.** Есенціальна гіпертензія. Комбінований препарат Олметек плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до інших похідних сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стійка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестази та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Вагітність або планування вагітності. Сумісне застосування лікарського засобу Олметек плюс і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²). **Спосіб застосування та дози.** Таблетки препарату Олметек плюс приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %). **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина.

Інформація призначена для медичних установ та лікарів для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Інформація для професійної діяльності фахівців у галузі охорони здоров'я

Сучасні підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань, на яке у світі страждає понад 1 млрд осіб. Ускладнення АГ, включно з цереброваскулярним інсультом, ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН) та хронічною патологією нирок, є основними причинами захворюваності та смертності, що мають суттєві наслідки для здоров'я населення. Водночас досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) в осіб з АГ може запобігти цим ускладненням або різко їх зменшити. Сучасним підходом до комбінованої антигіпертензивної терапії був присвячений онлайн-вебінар, що відбувся 10 квітня за підтримки компанії «Алвоген».

Нові можливості в лікуванні АГ: подвійні та потрібні комбінації



Завідувач відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Юрій Миколайович Сіренко нагадав, що жорсткий контроль АТ знижує частоту серцево-судинних ускладнень (Verdecchia et al., 2009; Сіренко, 2011). Зокрема, у відкритому рандомізованому дослідженні

Cardio-Sis при порівнянні груп жорсткого (<130 мм рт. ст.) та звичайного контролю (<140 мм рт. ст.) систолічного АТ (САТ) показано, що забезпечення більш жорсткого контролю АТ навіть у хворих на АГ без цукрового діабету (ЦД) приводить до зменшення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень на 50%.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) із ведення АГ чітко визначено цільові показники АТ для осіб з АГ різних вікових груп та залежно від наявності супутньої патології (Williams et al., 2018). У більшості пацієнтів цільовий рівень САТ становить 130 мм рт. ст. (зокрема для осіб <65 років), при цьому при розвитку АГ, ЦД, ІХС та інсульту / транзиторної ішемічної атаки він має бути не вищий за 120 мм рт. ст. Своєю чергою з-поміж хворих ≥65-80 років даний показник для САТ є 130-139 мм рт. ст., а у всіх категорій пацієнтів будь-якого віку для діастолічного АТ (ДАТ) – 70-79 мм рт. ст.

Вибір антигіпертензивної терапії базується на представниках п'ятих класів препаратів, як-от β-блокатори, діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БМК) із можливістю додавання антигіпертензивних засобів другої лінії.

Цікаве дослідження було проведене за участю 18 652 пацієнтів первинної ланки системи охорони здоров'я у Європі та країнах Близького Сходу. Продемонстровано, що лише 30% хворих досягали цільових рівнів АТ у разі лікування одним препаратом, натомість 70% потребували приймання 2 або ≥3 (Volpe et al., 2019). Тобто це свідчить на користь комбінованого застосування антигіпертензивних засобів навіть на етапі первинного лікування, зокрема терапевтична дія медикаментів достовірно зростає залежно від їхньої кількості (Kjeldsen et al., 2012). Ефективність раціонального комбінованого лікування підвищується за рахунок впливу на різні ланки патогенезу, потенціалі ефекту одного препарату іншим, збільшення тривалості дії, зниження частоти побічних явищ через можливість використання низьких доз компонентів і компенсації активації контррегуляції.

Відповідно до європейських рекомендацій, основою стратегії медикаментозного лікування є призначення антигіпертензивних препаратів, що складається із трьох етапів (Williams et al., 2018). Перший крок – це початкова терапія подвійною комбінацією іАПФ чи БРА + БМК або діуретик. Монотерапія можлива у хворих групи низького ризику та при АГ 1-го ст. або в осіб похилого віку (>80 років) і «крихких» пацієнтів. За відсутності ефективності подвійної комбінації другий крок передбачає застосування потрібної комбінації іАПФ або БРА + БМК + діуретик. Нарешті, на третьому етапі за наявності резистентної АГ потрібно призначити потрібну терапію в одній таблетці з додаванням четвертого препарату – спіронолактону (25-50 мг) або інших засобів (будь-якого діуретика, α- або β-адреноблокатора). При цьому слід розглянути доцільність направлення пацієнта до спеціалізованого центру для продовження обстеження.

Застосування β-блокаторів можливе на будь-якому етапі за наявності показань, як-то ІХС, хронічна СН, стан після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь (ФП), а також у вагітних або жінок, що планують вагітність (Williams et al., 2018).

Лектор приділив увагу новим комбінаціям, що з'являються на вітчизняному фармацевтичному ринку, зокрема, подвійній – олмесартану з гідрохлортиазидом (ГХТ) (**Олметек плюс**), а також потрібній – олмесартану, ГХТ та амлодипіну (**Севікар НСТ**).

За даними систематичного огляду досліджень із 24-годинним амбулаторним моніторингом АТ, при вивченні антигіпертензивної активності БРА у хворих на АГ 1-го ст. було виявлене статистично значиме зниження середнього рівня САТ і цілодобового ДАТ за приймання олмесартану порівняно з іншими представниками даної групи (телмісартаном, епросартаном, ірбесартаном, валсартаном, лорартаном) і плацебо (Fabia et al., 2007). Водночас наголошено, що єдиним показанням для застосування олмесартану є АГ.

Стандартні дози олмесартану – 20 та 40 мг/добу, при цьому тривале використання супроводжується незначною кількістю побічних ефектів та не чинить негативного впливу на обмін глюкози. Це свідчить про сприятливий профіль безпеки препарату та добру переносимість пацієнтами (Scott, McCormic, 2008).

Нещодавнє багатонаціональне масштабне дослідження ефективності та безпеки класів антигіпертензивних препаратів першої лінії, що включало майже 5 млн пацієнтів, показало, що тіазидні діуретики практично «виграли» у іАПФ, БРА, гідропіридинових БМК у плані попередження розвитку ІМ, СН та інсульту. Отже, тіазидоподібні діуретики є найбільш дієвим класом препаратів для лікування АГ щодо запобігання виникненню основних серцево-судинних ускладнень (Suchard et al., 2019). Тому саме вони є компонентом для комбінування із препаратами першого ряду.

Своєю чергою комбінація олмесартану (40 мг) із ГХТ (25 мг) порівняно з комбінацією препаратів тієї самої групи – ірбесартаном (300 мг) / ГХТ (25 мг), олмесартаном (40 мг) / ГХТ (25 мг), телмісартаном (80 мг) / ГХТ (12,5 мг), валсартаном (80 мг) / ГХТ (25 мг) – забезпечує найбільше зниження середнього САТ – на 26,8 мм рт. ст. та ДАТ – на 21,9 мм рт. ст. (Ram et al., 2004).

Стосовно трикомпонентної терапії, саме амлодипін є ідеальним компонентом щодо поліпшення прогнозу. Ефективність цього препарату щодо зниження АТ та ризику серцево-судинних подій доведено у дослідженнях VALUE, ALLHAT, ACCOMPLISH, ASCOT, CAMELOT. Зокрема, у випробуванні ACCOMPLISH при вивченні іАПФ + ГХТ та іАПФ + амлодипін показано, що для певної категорії хворих комбінація з амлодипіном продемонструвала дещо кращі результати (Byrd et al., 2014). Дослідження COLM було присвячене ефективності сумісного застосування олмесартану + ГХТ та олмесартану з амлодипіном (Ogihara et al., 2014). Рівні АТ та частота розвитку серцево-судинних ускладнень були ідентичними в обох групах пацієнтів. Тобто, на відміну від іАПФ, комбінація олмесартану як із діуретиком, так і з амлодипіном мала однаковий тривалий клінічний ефект.

У дослідженні TRINITY (n=2492) лікування потрібною комбінацією олмесартану (40 мг), амлодипіну (10 мг) та ГХТ (25 мг) сприяло більш значущому зниженню САТ в осіб із тяжкою АГ порівняно з використанням подвійних комбінацій, як-от амлодипін (10 мг) + ГХТ (25 мг) чи олмесартан (40 мг) + амлодипін (10 мг) або олмесартан (40 мг) + ГХТ (25 мг). Також саме потрібна терапія забезпечувала швидше зниження САТ порівняно

з подвійними комбінаціями зазначених препаратів та була єдиною, що знижувала САТ до рівня ≤130 мм рт. ст. (за початкових рівнів близько 170 мм рт. ст.). При цьому на 12-му тижні терапії достовірно значно більша частка пацієнтів, які отримували потрібне лікування, досягла цільових показників АТ порівняно з такими при подвійному (p<0,001) (Oparil et al., 2010).

У дослідженні BP-CRUSH вивчали осіб із неконтрольованою АГ. Для досягнення цільового АТ було застосовано покрокову терапію: олмесартан (20 мг) + амлодипін (5 мг) протягом чотирьох тижнів, олмесартан (40 мг) + амлодипін (5 мг) – із 5-го по 8-й тиждень, олмесартан (40 мг) + амлодипін (10 мг) – із 9-го по 12-й. Із 13-го по 16-й тиждень пацієнти отримували потрібну терапію: олмесартан (40 мг) + амлодипін (10 мг) + ГХТ (12,5 мг), а з 17-го по 20-й – олмесартан (40 мг) + амлодипін (10 мг) + ГХТ (25 мг) (Weir et al., 2011). Загалом цільового рівня АТ <140/90 мм рт. ст. було досягнуто на потрібних комбінаціях у 86,7 та 90,3% пацієнтів відповідно (на відміну від подвійних, що забезпечували контроль АТ у 49,5-77,1%) (Nesbitt et al., 2013).

Інше дослідження ефективності та переносимості потрібної терапії олмесартаном, амлодипіном та ГХТ включало підгрупи пацієнтів, стратифікованих за ступенем тяжкості АГ, віком, статтю й ожирінням. Було показано, що зниження АТ при застосуванні потрібних комбінацій виявилось більш виразним та потужним, ніж подвійних (Kreutz et al., 2014).

Отже, з огляду на вищевикладене, структуру лікування АГ можна представити наступним чином: на першому кроці доцільним є використання комбінації олмесартану та ГХТ або олмесартану та амлодипіну, тоді як на другому – потрібної терапії олмесартаном, ГХТ і амлодипіном. Тобто всім хворим на АГ без попереднього лікування, а також особам із неконтрольованою АГ на моно- або комбінованій терапії з АТ до 180/110 мм рт. ст. доцільно призначати олмесартан + ГХТ (Олметек Плюс). Водночас пацієнти з АТ ≥180/110 мм рт. ст., а також особи з неконтрольованою АГ на комбінованому лікуванні для досягнення цільового АТ потребують переходу з подвійної терапії на потрібну: олмесартан + амлодипін + ГХТ (Севікар НСТ).

Лікування АГ: помилки та можливості



Провідний науковий співробітник відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Ганна Дмитрівна Радченко навела цікавий клінічний випадок, проаналізувавши помилки, яких було припущено при діагностиці та лікуванні хворого понад 10 років тому в м. Сан-Пауло (Бразилія) (Veronese, Benvenuti, 2010).

Пацієнт Н., 59 років. З анамнезу відомо, що чоловік із 44 років страждав на АГ. Тоді вперше відчув задуху, АТ був 220/120 мм рт. ст. Призначені ліки приймав нерегулярно. Кілька разів повторно звертався по медичну допомогу із приводу задишки та високого АТ.

Пацієнт страждав на ожиріння з молодого віку, значно набрав вагу після 48 років. Відчував порушення дихання під час сну, часто прокидався, скаржився на денну сонливість.

При першому обстеженні хворого: індекс маси тіла (ІМТ) – 54,1 кг/м², АТ – 200/110 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) – 84 уд./хв. Систолічний шум вислуховувався на верхівці, були наявні незначні набряки грудної клітки та електрокардіографії (ЕКГ), відзначене збільшення лівого шлуночка (ЛШ). Лабораторні аналізи дозволили діагностувати цукровий діабет та діабетичну нефропатію (макроальбумінурія), гіпотиреоз, лептинорезистентність. За даними ехокардіографії: фракція викиду (ФВ) ЛШ була помірно знижена (46%), дифузний гіпокінез, помірна мітральна

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

реургітація. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини показало ознаки стеатозу печінки та жовчно-кам'яної хвороби.

Пацієнту було призначено лікування: 40 мг/добу еналаприлу, 40 мг фуросеміду, 25 мг хлорталідону, 5 мг амлодипіну, 25 мг метилдопи, 25 мг спіронолактону, 100 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК), 1700 мг метформіну, модифікація способу життя. На тлі терапії пацієнт схуд на 28 кг, АТ знизився та утримувався в межах 150/90 мм рт. ст.

Повторна госпіталізація пацієнта через три роки була на тлі розвитку гіпертензивної ретинопатії при АТ 180/30 мм рт. ст. Хворому рекомендували продовжити призначену раніше антигіпертензивну терапію, дозу фуросеміду збільшили до 80 мг/добу та метформіну — до 2550 мг/добу. Крім того, було надане направлення на баріатричну операцію.

Через деякий час у пацієнта виникає синкопальний стан, діагностується ФП та змінюється лікування: 25 мг каптоприлу три рази на добу, 40 мг/добу фуросеміду, 0,25 мг/добу дигоксину, 100 мг/добу АСК та 5 мг/добу варфарину. Додаткових обстежень, окрім ЕКГ, не робили.

Через тиждень пацієнта госпіталізовано з ознаками порушення мозкового кровообігу за наявності ФП із ЧСС 141 та міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) = 12. На комп'ютерній томографії (КТ) ознаки парієто-окципітальної гематоми справа, субарахноїдальний крововилив.

На 3-й день стаціонарного лікування пацієнт втрачає свідомість, його переводять на штучну вентиляцію легень, на тлі якої з'являються ознаки сепсису. На 7-й день хворий помирає на тлі наростаючої ниркової недостатності.

При автопсії причиною смерті визнано сепсис з ознаками септичного шоку та інфекційного ендокартиту, геморагічний інсульт. Все це було на тлі артеріальної гіпертензії, гіпертензивного серця, гіпотиреозу, цукрового діабету, ожиріння, холелітіазу.

То що ж призвело до такого трагічного завершення даної клінічної ситуації? Можна умовно розділити причини на ті, що пов'язані із діагностикою, та ті, що пов'язані з лікуванням. Стосовно діагностики, за наявності резистентної АГ у пацієнта з ожирінням та порушеннями сну необхідно було б виключити основну (64%) причину вторинної

АГ, а саме синдром обструктивного апное (СОА) (Perdosa, 2011). На сьогодні це дозволяє зробити, навіть в амбулаторних умовах, скринінгова полісомнографія. Якщо б підтвердився діагноз СОА, то відповідне специфічне апаратне лікування дозволило б значно покращити контроль АТ та допомогло пацієнту в зниженні ваги.

Окрім того, пацієнт мав ознаки СН із помірно зниженою ФВ, що потребувало додаткового обстеження (виключення ІХС) та відповідного лікування. Не було верифіковано причину синкопального стану та, що дуже важливо перед призначенням антикоагулянтної терапії, не виключено черепно-мозкову травму. Адже її наявність за шкалою HAS-BLED дозволила б оцінити ризик кровотеч у 3 бали і з обережністю ставитися до застосування та вибору антикоагулянтів (Hart et al., 2005). До того ж, можливо, при першому зафіксованому пароксизмі ФП краще було б спробувати відновити синусовий ритм.

Щодо хиб тактики лікування, привертає увагу той факт, що не було призначено статини. Але при цьому для первинної профілактики серцево-судинних захворювань тривало застосовували АСК, яка на даний час не рекомендується сучасними керівництвами, адже збільшує частоту геморагічних ускладнень (особливо в поєднанні з антикоагулянтами).

Щодо антигіпертензивної терапії, пацієнт отримував шість окремих препаратів, деякі з них призначали в режимі два рази на добу. Така кількість пігулок, безумовно, не могла не вплинути на прихильність пацієнта до лікування. Згідно з останніми рекомендаціями ESC (2018), необхідно максимально частіше застосовувати фіксовані комбінації, зокрема для початкової терапії. Адже, за даними дослідження F. Rea et al. (2018), вони сприяють достовірно більшому зниженню ризику госпіталізацій (на 21%) та серцево-судинних подій (на 56%) порівняно з монотерапією.

Також хворому було призначено іАПФ, але у цій клінічній ситуації доцільніше було застосовувати БРА. Серед переваг БРА в даному випадку можна назвати наступні: забезпечують найкращу прихильність до лікування; краще попереджають цукровий діабет та зменшують інсулінорезистентність; знижують рівень прозапальних факторів та лептину, який зазвичай є високим при ожирінні (як у даного пацієнта) і забезпечує підвищену симпатичну активність; краще зменшують протеїнурію при діабетичному ураженні нирок.

За результатами метааналізу, БРА не поступалися іАПФ за ефективністю в попередженні серцево-судинних ускладнень, але пацієнти достовірно рідше відмовлялися від їхнього прийому, зокрема через кращу переносимість пацієнтами (Messerli et al., 2018).

Стосовно діабетичної нефропатії, немає однозначної точки зору, що є кращим — іАПФ або сартани. Зокрема, в американських (АНА, 2017) та канадських рекомендаціях перевагу надано іАПФ (за непереносимості призначають сартани), тоді як відповідно до настанов ESC (2018) та Американської діабетичної асоціації (ADA, 2019) між цими препаратами ставлять «знак рівняння», дозволяючи лікарю самому вибрати або іАПФ, або БРА. Проте нефрологи (KDIGO, 2012) при протеїнурії загалом вважають за доцільне застосовувати БРА або іАПФ (тобто БРА стоять на першому місці). В окремих рекомендаціях щодо лікування діабетичної нефропатії (KDIGO, 2007) вони вказують, що при ЦД 1-го типу слід призначати іАПФ, при ЦД 2-го типу й мікроальбумінурії — БРА або іАПФ, а при макроальбумінурії переваги мають сартани.

Одним із найпотужніших БРА є олмесартан, який при добовому моніторингу АТ забезпечував достовірно більше зниження САТ і ДАТ порівняно з іншими сартанами (Fabia, 2007). Крім того, є дані про його позитивний ефект на показники обміну глюкози та зменшення гіпертрофії адипоцитів при ожирінні (Maeda et al., 2014). В порівняльному дослідженні впливу олмесартану та валсартану на АТ і метаболічні параметри при порушенні обміну глюкози саме олмесартан дієвіше знижував САТ та ДАТ, а також рівні глюкози й індекс НОМА (Biru et al., 2014). При зіставленні з іншими БРА олмесартан ефективніше зменшував протеїнурію при недіабетичному ураженні нирок (Ono et al., 2013).

Окрім того, перспектива застосування олмесартану полягає в тому, що на ринку з'явилися подвійні (з ГХТ або амлодипіном) та потрійні (з ГХТ та амлодипіном) фіксовані комбінації, які з успіхом можна було б використати для лікування даного пацієнта. Застосування препарату із потрійною фіксованою комбінацією Севікар НСТ при високій антигіпертензивній ефективності (доведено у дослідженнях TRINITY та BP-CRUSH) дозволило б значно підвищити прихильність хворого до лікування і, можливо, таким чином попередити розвиток ускладнень (СН, ФП) та фатальний подій.

Підготувала **Олександра Демецька**



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Діастолічна дисфункція – загальний фактор ризику розвитку когнітивного дефіциту

За даними нещодавно проведеного дослідження, порушення діастолічної функції – поширене і часто не діагностоване явище в осіб похилого віку, може спричиняти збільшення тягаря когнітивної дисфункції. Науковці виявили, що у таких пацієнтів мають місце виразна гіперінтенсивність білої речовини у головному мозку під час візуалізації та суттєвіші труднощі з виконавчим функціонуванням. Як вважає одна з авторок дослідження А.С. Паркер (A.S. Parker) – доцент кафедри когнітивних та поведінкових нейронаук Інституту хвороби Альцгеймера й нейродегенеративних захворювань Глена Біггса (Техаський університет охорони здоров'я, Сан-Антоніо, США), це дозволяє припустити, що діастолічна дисфункція є загальним модифікувальним фактором ризику когнітивних порушень.

За словами А.С. Паркер, з'являється все більше даних на підтвердження того, що робота серця напругу пов'язана з діяльністю мозку. Як відомо, систолічна дисфункція чинить значущий вплив на серцево-судинні події та пов'язана з порушенням когнітивних процесів. Механізми зниження когнітивного функціонування у пацієнтів із систолічною дисфункцією включають низький серцевий викид, емболічні інфаркти та гіпоксичні зміни. На додачу, А.С. Паркер разом із колегами помітили, що серед хворих зі значною діастолічною дисфункцією часто спостерігаються зміни на магнітно-резонансній томографії (МРТ) головного мозку та проблеми з виконавчим функціонуванням. Проте вплив порушення діастолічної функції на когнітивні процеси вивчено недостатньо, тому науковці вирішили провести глибше дослідження цього питання.

Вчені проаналізували дані когорти Framingham Heart Study Offspring за період із 2005 по 2008 рр. Загалом було проаналізовано 1438 осіб віком від 55 років шляхом проведення нейропсихологічної оцінки та вимірювання показників діастолічної функції за допомогою ехокардіографії. На час дослідження значення систолічної функції у учасників були у нормі, деменція, інсульт чи інші неврологічні захворювання відсутні.

Отримані результати продемонстрували, що підвищення співвідношення Е/е' (відношення піку раннього наповнення лівого шлуночка до руху фіброзного кільця мітрального клапана в фазу раннього наповнення) свідчить про погіршення діастолічної функції та пов'язане зі зростанням частоти легких когнітивних порушень; відносний ризик (ВР) 1,29; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,01-1,66 (p<,043). Підвищення співвідношення Е/е' у пацієнтів корелювало з порушенням виконавчого функціонування при пошуку подібності між предметами (-0,29; p<,002) й аналізі

фонемної швидкості мови (-1,28; p<,0,001). В учасників із помірною та виразною діастолічною дисфункцією зазначені показники виявилися гіршими (-0,62; p<,046 та -2,60; p<,0,023 відповідно). Було показано, що у хворих із легкими порушеннями діастолічної функції спостерігалася тенденція до гіперінтенсивності білої речовини мозку (0,11; p<,105), а у таких із помірним та значним – виразна гіперінтенсивність білої речовини (0,30; p<,0,001).

Чимдалі зростає інтерес до впливу зниження діастолічної функції на серцево-судинні наслідки, але як саме вона діє на когнітивну складову – наразі недостатньо вивчено. Було проведено низку невеликих випробувань, за результатами яких можна висунути гіпотезу стосовно наявності зв'язку між діастолічною дисфункцією та погіршенням робочої пам'яті, проте останні дані, отримані А.С. Паркер та колегами, безумовно є найбільш переконливими. Також це було перше дослідження, яке включало залучення візуалізації головного мозку та нейропсихологічних методів.

М.Р. Ді Тулліо (M.R. Di Tullio) – доктор медицини, професор (Медичний центр Колумбійського університету, Нью-Йорк, США), який також вивчає взаємозв'язок між субклінічними порушеннями серцевої діяльності та когнітивною сферою, так прокоментував результати дослідження: «Отримані дані є перспективними, адже можуть допомогти встановити нові фактори ризику когнітивної дисфункції на ранній стадії, до розвитку клінічно маніфестованої хвороби серця, що завдяки своєчасному застосуванню терапевтичних заходів дозволить зменшити або затримати розвиток когнітивного дефіциту». Також професор додав, що потрібне більш детальне вивчення кореляції між діастолічною дисфункцією, аномаліями на МРТ та ризиком погіршення когнітивної складової. Існує припущення, що можливий розвиток оборотного порушення серцевої діяльності без кореляції зі структурною візуалізацією мозку на МРТ. До того ж Ді Тулліо зауважив, що на даний час не існує специфічного лікування зниження діастолічної функції, крім терапії деяких клінічних станів, що до неї призводять, як-то артеріальна гіпертензія та фібриляція передсердь.

Стосовно більш детального аналізу поширеності діастолічної дисфункції, А.С. Паркер навела дані ще одного Фремінгемського дослідження, в якому взяли участь 2355 осіб без будь-яких серцево-судинних захворювань. Було виявлено, що діастолічна дисфункція є рідкісною до 50 років, а з віком зустрічається все частіше.

Таким чином, діастолічна дисфункція є дуже поширеною серед літніх осіб. Тож потрібно глибше вивчити дане явище, щоб запобігти розвитку порушень когнітивного дефіциту або сповільнити його.

За матеріалами www.medscape.com

Хронічна кардіопатологія: знижуємо ризики, підвищуємо якість життя

У березні 2020 р. у Львові відбулася науково-практична конференція «Високоспеціалізована діагностика та лікування серцево-судинних захворювань». Захід став майданчиком для обміну досвідом провідними експертами у галузі кардіології, сімейної медицини та інших спеціальностей. Зокрема, обговорювалися актуальні підходи до зниження смертності та ризику серцево-судинних (СС) подій у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) й атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).



Сучасній фармакотерапії ХСН присвятив доповідь **завідувач відділення серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков.** Лектор детально зупинився на стандартах фармакотерапії ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (<40%).

Терапевтичні алгоритми даної патології включають препарати, для яких доведено здатність подовжувати життя та знижувати ризик повторних декомпенсацій: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), за непереносимості іАПФ – сартани; сакубітріл/валсартан як альтернатива іАПФ; β-блокатори (ББ); антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Окрім того, 85-90% хворих на ХСН схильні до затримання рідини і потребують призначення діуретиків. За наявності показань може бути доцільним застосування івабрадину, дигоксину.

Рекомендовані при ХСН іАПФ включають каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл (ESC, 2016). Всі препарати потребують титрування від низьких доз. Згідно з метааналізом M.D. Flather et al. (2000), іАПФ у пацієнтів із ХСН знижують ризик смерті на 20%, повторного інфаркту – на 25%, госпіталізації з приводу ХСН – на 33%. Сартани (кандесартан, валсартан, лозартан) при ХСН призначають лише замість іАПФ у разі непереносимості останніх (розвиток алергічних реакцій або кашлю). При ХСН не слід додавати сартани до комбінованого лікування іАПФ з АМР через підвищений ризик ниркової дисфункції та гіперкаліємії.

Серед ББ при ХСН застосовують бісопролол, карведилол, метопрололу сукцинат (ретардована форма), небіволлол, для яких також важливе повільне титрування від низьких доз (ESC, 2016). Для бісопрололу, карведилолу, метопрололу сукцинату (ретардована форма) доведено, що при додаванні препаратів до іАПФ в осіб із ХСН спостерігалася зниження ризику смерті на 34-35% (дослідження CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF). Ефективність небіволлолу щодо зменшення летальності було показано у віковій групі >70 років, на яку припадає більшість пацієнтів із ХСН (дослідження SENIORS).

АМР, які призначають при ХСН, включають еплеренон та спіронолактон у цільовій дозі 50 мг/добу (ESC, 2016). Застосування антагоністів альдостерону дозволяє досягти комплексу ефектів із боку органів, що містять мінералокортикоїдні рецептори, зокрема серця і судин, нирок, ЦНС. Додавання еплеренону до іАПФ і ББ у пацієнтів із ХСН сприяло зниженню смертності від будь-яких причин на 24%, ризику госпіталізації з приводу СН – на 42% (дослідження EMPHASIS-HF) та раптової серцевої смерті після гострого інфаркту міокарда (ІМ) – на 33% (випробування EPHESES).

Лектор зазначив, що амбулаторним пацієнтам, у яких ХСН лишається маніфестною на тлі оптимальної терапії іАПФ, ББ та АМР, рекомендовано розглянути призначення сакубітрілу/валсартану замість іАПФ (Ponikowski et al., 2016). При порівнянні з еналаприлом сакубітріл/валсартан знижував ризик госпіталізації з приводу СН на 21% та СС-смерті – на 20% (дослідження PARADIGM-HF).

Основою діуретичної терапії є петльові діуретики: фуросемід і торасемід. Торасемід на відміну від фуросеміду не активує ренін-ангіотензинову систему, практично не зменшує K^+ , меншою мірою знижує артеріальний тиск (АТ), забезпечує стабільну біодоступність (85-100%), гальмує фіброзоутворення у міокарді. На тлі тривалої терапії торасемідом у пацієнтів із ХСН загальна та СС-летальність, а також ризик раптової смерті істотно нижчі, ніж при лікуванні фуросемідом (дослідження TORIC). Якщо у разі приймання торасеміду по 20 мг/добу ознаки гіперволемії зберігаються, до схеми додають тіазидний або тіазидоподібний діуретик. При тяжкому набряковому синдромі початкова доза становить 50 мг/добу, за потреби її можна збільшити до 100-200 мг/добу. Тіазидний діуретик гідрохлортіазид малоефективний при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30-35 мл/хв, на відміну від тіазидоподібного діуретика ксіпаміду, який можна застосовувати при термінальній нирковій недостатності. Ксіпамід дозволено призначати пацієнтам із рефрактерною СН, які не відповідають на комбінацію петльового та калійзберігального діуретиків.

Л.Г. Воронков звернув увагу слухачів, що у хворих із ФВ ЛШ ≤35% та синусовим ритмом із частотою серцевих скорочень (ЧСС) у спокої ≥70 уд./хв, незважаючи на терапію іАПФ (або сартанами), ББ й АМР, або тих, які не переносять ББ чи мають до них протипоказання, для зниження ризику госпіталізації з приводу СН та СС-смерті слід розглянути доцільність застосування івабрадину (ESC, 2016). Додавання до іАПФ, ББ та АМР івабрадину дозволяє поліпшити контроль ЧСС та зменшити вірогідність летальних наслідків від СН на 26% (дослідження SHIFT).

Окремої уваги, на думку професора, заслуговує проблема анемії, яка спостерігається приблизно у кожного п'ятого хворого на ХСН. Зниження рівня гемоглобіну <130 г/л у чоловіків та <120 г/л у жінок суттєво погіршує показник виживання пацієнтів із ХСН (дослідження COMET).

Найчастіше причиною анемії є дефіцит заліза, який визначають за значеннями середнього об'єму еритроцитів (<80 фл), середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (<28 пг) та таким біомаркером, як показник сатурації трансферину залізом (<20%). Для лікування залізодефіцитної анемії у пацієнтів із ХСН еритропоетин протипоказаний через зростання ризику тромбоемболічних ускладнень. Пероральні препарати заліза характеризуються низькою всмоктуваністю, біодоступністю (близько 10%) та швидкістю усунення залізодефіциту.

Серед в/в форм препаратів Fe^{3+} в Україні представлені декстран заліза та гідроксисахароза – заліза (III) гідроксид сахарозний комплекс (ГСЗ). Декстран заліза має період напіввиведення до трьох діб та є небезпечним через високий ризик розвитку анафілактичних реакцій, що загрожують життю (летальність – 16%) (Faich, Strobos, 1999).

Період напіввиведення ГСЗ – 5-6 год, він рідко викликає анафілактичні реакції, не індукує оксидантний стрес і тому на сьогодні є оптимальним рішенням для лікування анемії при ХСН. Застосування ГСЗ (Суфер, «Юрія Фарм») у пацієнтів із ХСН і супутньою анемією протягом двох тижнів суттєво підвищувало рівень гемоглобіну та сироваткового заліза, збільшувало дистанцію в тесті 6-хвилинної ходьби та поліпшувало якість життя (Курят та співавт., 2016).



Про задачі та обсяги кардіореабілітації осіб із різними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) розповів **завідувач відділення інфаркту міокарда та відновлювального лікування ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Валентин Олександрович Шумаков.** Доповідач акцентував на кричущих статистичних даних щодо захворюваності на ССЗ в Україні порівняно з іншими країнами Європи (Timmis et al., 2017). Якщо у Європі з 1980 р. спостерігається стійка тенденція до зменшення показників СС-смертності, то в Україні маємо протилежну картину. У звіті Європейського товариства кардіологів (ESC) відзначається роль масового охоплення програмами боротьби з артеріальною гіпертензією (АГ) та дисліпидемією у зниженні летальних наслідків через СС-ускладнення.

Кардіореабілітація – довготермінові комплексні програми, призначені для обмеження фізіологічних та психологічних наслідків ССЗ, зниження ризику раптової смерті або повторних інфарктів, контролю кардіальних симптомів, стабілізації чи регресу атерогенезу. Такі програми включають медичні обстеження, навчання, призначення фізичних вправ, корекцію факторів ризику, психологічну, соціальну підтримку та подальшу терапію. Згідно з даними метааналізу CROS (2016), до якого були залучені дані понад 219 тис. пацієнтів, кардіореабілітація дозволяє знизити смертність:

- після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) – на 36-80%;
- після аортокоронарного шунтування (АКШ) – на 38-88%;
- у змішаній популяції пацієнтів із ССЗ – на 33-44%.

Дослідження CROS вперше продемонструвало перевагу кардіореабілітації у всіх групах хворих на ССЗ. У метааналізі Н. Ji et al. (2019) також показано, що у пацієнтів після перенесеного ГКС такі програми знижують смертність на 53%.

Лектор зазначив, що хворі після перенесеного ІМ мають високий ризик повторних СС-подій: протягом року в 1 з 5 розвиваються повторні коронарні катастрофи, 1 з 10 помирає. Для поліпшення прогнозу таким пацієнтам рекомендовано контроль факторів ризику та зміна способу життя, зокрема:

- відмова від куріння;
- дієта та контроль маси тіла;
- фізична активність;
- нормалізація АТ;
- обмеження вживання алкоголю.

Фармакотерапія таких хворих може включати антитромботичне лікування, ББ, ліпідознижувальну терапію, нітрати, антагоністи кальцію, іАПФ, АМР.

У дослідженні Міжнародного консорціуму з вивчення СС-ризиків, в якому взяли участь більш ніж 0,5 млн осіб без даного ризику, 30-річний показник вірогідності СС-подій прогресивно зростає із підвищенням холестеролу, не пов'язаного з ліпопротеїнами високої щільності (не-ЛПВЩ): приблизно втричі у групі з найвищим значенням (>5,7 ммоль/л) порівняно з такою з найнижчим (<2,6 ммоль/л) (Brunner et al., 2019). Отже, однією з найважливіших груп препаратів з огляду на поліпшення прогнозу в пацієнтів з ІХС є статини, які уповільнюють прогресування коронарного атеросклерозу і зменшують нестабільність атеросклеротичних бляшок (Raber et al., 2014).

Згідно з актуальними європейськими рекомендаціями щодо лікування дисліпідемій ESC сумісно з Європейським товариством атеросклерозу (ESC/EAS, 2019), у пацієнтів із дуже високим СС-ризиком цільовий рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) становить <1,4 ммоль/л. У консенсусі EAS зазначено, що патофізіологічні дані підтверджують терапевтичні стратегії, спрямовані на підтримання дуже низьких рівнів ЛПНЩ (<1 ммоль/л) в осіб з атеросклеротичними ССЗ та надмірно високим СС-ризиком (Boren et al., 2020). Досягати значного зниження ЛПНЩ дозволяють комбінації статинів високої інтенсивності та інгібіторів PCSK9 із додаванням езетимібу за потреби.

Професор В.О. Шумаков зауважив, що пацієнтам з ІХС також показане антитромботичне лікування, яке крім ацетилсаліцилової кислоти (АСК) може включати один з інгібіторів $P2Y_{12}$ – клопидогрель, тикагрелор або прасугрель, тобто так звана подвійна антитромботична терапія (ПАТТ) (ACC/AHA, 2016). В осіб із ГКС після черезшкірного коронарного втручання ПАТТ може тривати 12 місяців, причому перевагу слід надавати тикагрелору. У хворих після ГКС за низького ризику кровотеч імовірний період ПАТТ становить >12 місяців. Після АКШ у пацієнтів як із ГКС, так і хронічною ІХС рекомендовано ПАТТ із використанням клопидогрелю >12 місяців. Для зниження ризиків, пов'язаних з пізнім тромбозом стентів, пацієнтам із хронічною ІХС після імплантації стента без покриття призначають клопидогрель принаймні на один місяць, стента з покриттям – на шість місяців (Lemesle et al., 2017). Визначити доцільність тривалої ПАТТ допоможе калькулятор ризиків DAPT Score.

Лектор звернув увагу слухачів на психоемоційний стан кардіологічних пацієнтів. Ті або інші розлади у цій сфері втричі підвищують ризик смерті при нестабільній стенокардії, в чотири рази – після ІМ. На сьогодні у розв'язанні цієї проблеми може допомогти етилметилгідроксипіридину сукцинат (ЕМГПС) – лікарський засіб, що є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, чинить антигіпоксичну, стресопротекторну, ноотропну, протисудомну та анксиолітичну дію. ЕМГПС (Лодиксем, «Юрія Фарм») підвищує резистентність організму до впливу різних шкідливих факторів, кисневозалежних патологічних станів, як-то шок, гіпоксія та ішемія, порушення мозкового кровообігу, інтоксикація алкоголем і антипсихотичними засобами.

У пацієнтів із ГКС на тлі лікування ЕМГПС було відзначено позитивну динаміку больового синдрому та тенденцію до нормалізації підвищених АТ і ЧСС (Nikolskaya et al., 2013). У хворих на ІХС, які потребували ревазуляризації міокарда, призначення ЕМГПС перед операцією та протягом п'ятих діб після неї забезпечувало достовірно менше підвищення в сироватці рівня прозапальних цитокінів, ниркових ферментів та міоглобіну. Це свідчить про те, що ЕМГПС здатен знижувати частоту ускладнень після подібних втручань (Eremenko et al., 2008).

ЕМГПС показаний, зокрема, у складі комплексної терапії при гострому ІМ (з першої доби), стабільній стенокардії, АГ, ХСН, тривожних розладах, порушеннях мозкового кровообігу.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;
Е.Д. Егудина, д. мед. н., профессор, С.Х. Тер-Вартанян, к. мед. н., И.Н. Найштетик, к. мед. н., Клиника современной ревматологии, г. Киев

Роль ревматолога в условиях пандемии COVID-19: факты, события, размышления

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, началась с обнаружения в конце декабря 2019 г. в Китае (город Ухань, провинция Хубэй) первых случаев пневмонии неизвестного происхождения у местных жителей и сегодня привела к гибели более 109 тыс. человек во всем мире. SARS-CoV-2 – одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Coronaviridae и линии Beta-CoV B. Новый вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV). SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и коронавирусом, неизвестным по происхождению. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с таковой SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

По состоянию на середину апреля 2020 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), этот высоко контагиозный респираторный вирус распространился более чем в 200 странах на шести континентах [2]. ВОЗ 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название вызванной новым коронавирусом инфекции – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). В этот же день Международный комитет по таксономии вирусов дал официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2.

После первоначальной внезапной вспышки пневмонии в Китае патология сначала поразила соседние азиатские страны, а затем весь мир. Траектория распространения COVID-19 напоминает болезнь «шелкового пути», которая теперь называется болезнью Бехчета. Это заболевание затронуло определенные этнические группы, трансформировалось в мультисистемное нейтрофильное расстройство и мигрировало из Азии в Европу тысячелетия назад. Такой же путь проходит и COVID-19: США, Италия, Испания, Китай, Германия и Иран в настоящее время являются ведущими странами с большинством подтвержденных случаев и связанных с вирусом смертей; 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19.

Выявление инфекции SARS-CoV-2 основано на анализе полимеразной цепной реакции (ПЦР) образцов из носоглотки [3]. Отчеты о результатах ПЦР позволили ВОЗ составить карту распространения заболевания и выделить континентальную Европу и Северную Америку в качестве нынешнего очага пандемии [1]. Ее динамика вызывает обеспокоенность по поводу безопасности населения Земли и требует ответственных действий всего общества.

Пациенты с ревматическими заболеваниями особо уязвимы, поскольку получают иммуносупрессивную терапию и глюкокортикоиды (ГК), что автоматически относит их к группе высокого риска. В статье представлены перспективы ревматологии в изучении клинического течения COVID-19, включая ревматологические проявления, ассоциированные с данным заболеванием, и особые соображения для этой группы больных. Также внимание уделено потенциальным терапевтическим мишеням для лечения COVID-19 – некоторые из них обычно используют в ревматологической практике.

Факторы риска развития тяжелой формы COVID-19

Индивидуумы с наибольшим риском смерти от COVID-19 – это пожилые люди (>60 лет, и риск с возрастом повышается), пациенты с иммунодефицитом и хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, сердечно-сосудистые

патологии, астма и обструктивные заболевания легких, хроническая болезнь почек и др. Общий анализ 46 468 случаев показал, что гипертония, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания являются наиболее распространенными сопутствующими состояниями при COVID-19 [4]. Курение и загрязнение воздуха, по-видимому, увеличивают риск неблагоприятных событий при COVID-19 за счет повышенной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2), который является местом прикрепления COVID-19 [5].

Клиническая картина

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ-2. Последние представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основная и быстро достижимая мишень – альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, экспрессирующие более 80% этих рецепторов, что предопределяет развитие пневмонии. Обсуждается также роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2.

Полагаясь на данные из Китая, примерно 80% инфицированных COVID-19 испытывают симптомы относительно легкой «простуды», что характерно и для других распространенных коронавирусных инфекций. Кроме того, общими для них являются лихорадка (87,9%), сухой кашель (67,7%), усталость (38,1%), миалгия и артралгия (14,8%) [6]. Тем не менее 20% инфицированных требуют госпитализации, при этом 5-15% нуждаются в интенсивной терапии [7].

Поскольку истинное число инфицированных пока остается неизвестным, по-прежнему неясно, каков общий уровень смертности в связи с COVID-19, но цифры варьируют от 1 до 4% [8]. В Украине данный показатель по состоянию на 14 апреля колеблется в пределах 3%. Хотя уровень летальности ниже, чем для предыдущих эпидемий коронавируса, таких как SARS и MERS, наличие гораздо большего абсолютного числа инфицированных SARS-CoV-2 привело к существенно более значимому количеству общих смертей по всему миру.

Основными клиническими вариантами течения COVID-19 являются:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);

- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок.

Острая двусторонняя интерстициальная пневмония – основная причина смертности при COVID-19. В связи с этим рекомендуется проведение ранней компьютерной томографии с высоким разрешением для выявления легких инфильтратов на ранних стадиях заболевания [6]. Отмечена более высокая частота тяжелого COVID-19 у пациентов с тромбоцитопенией и лимфопенией, что позволяет применять эти показатели в качестве предикторов тяжелого течения и летального исхода при пневмонии COVID-19 [9]. Кроме того, появляются данные, что у подгруппы больных (до 25%) тяжелым COVID-19 может иметь место дисфункция миокарда или миокардит [10]. У некоторых госпитализированных пациентов вероятно наступление смерти в течение нескольких дней – вследствие ОРДС у взрослых или синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) [11]. У лиц с тяжелым течением болезни наблюдаются как клинические признаки и симптомы, так и лабораторные изменения, которые позволяют предположить возникновение «синдрома цитокинового шторма» (СЦШ) в ответ на вирусную инфекцию.

Цитокиновый шторм относится к чрезмерному и неконтролируемому выделению провоспалительных цитокинов. Он может быть вызван различными заболеваниями, включая инфекционные и ревматические, а также противоопухолевой иммунотерапией. Клинически СЦШ обычно проявляется как системное воспаление, полиорганная недостаточность и высокие воспалительные параметры. Патогенетическую основу синдрома составляет гиперпродукция широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов, характеризующих активацию врожденного иммунитета, Th1- и Th17-типов иммунного ответа, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона (ИФН)-γ-индуцибельного белка 10, ИФН-α/β, моноцитарного хемотаксического белка (МХБ)-1, макрофагального воспалительного белка 1α (МВБ-1α), хемокинов (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) [12]. Проявлениями СЦШ у пациентов с COVID-19 являются высокая температура, поражение легких, спутанность сознания, цитопения, гиперферритинемия и коагулопатия [13]. Развитие «цитокинового шторма» следует рассматривать как важнейший патогенетический компонент жизнеугрожающих осложнений у лиц с COVID-19.

В клинических отчетах из Китая подробно описаны следующие часто встречающиеся лабораторные нарушения у госпитализированных пациентов с COVID-19 и СЦШ: повышение ферментов печени, уровней С-реактивного белка, ферритина, растворимой α-цепи рецептора ИЛ-2 (sCD25), D-димера, протромбинового времени и лактатдегидрогеназы; тромбоцитопения и лимфоцитопения [13, 14]. Также врачи часто сталкиваются с СЦШ / синдромом активации макрофагов (САМ) среди ревматологических пациентов с болезнью Стилла у взрослых, системным ювенильным идиопатическим артритом, системной красной волчанкой и пр. Следовательно, опыт ревматологов является уникальным в проведении скрининга и диагностики СЦШ, в том числе среди ковидных больных.

Для выявления СЦШ не существует оптимального набора диагностических критериев, особенно при COVID-19 (новая нозология), но в настоящее время доступны критерии СЦШ (HScore, HLH-04, соотношение ферритина / скорости оседания эритроцитов [СОЭ]), которые могут помочь клиницистам в установлении диагноза (таблица) [15-17]. Анализ уровня ферритина в сыворотке является простым, дешевым, доступным методом, который следует выполнять у каждого госпитализированного пациента с COVID-19 [15, 18]. Значительное повышение содержания ферритина (>700 нг/мл) должно насторожить клиницистов и побудить к проведению дополнительных диагностических исследований для инициации ранних терапевтических подходов. Как известно, чем ранее начато лечение СЦШ, тем лучше его результаты [18]. С клинической точки зрения важное значение имеет тот факт, что увеличение концентрации ИЛ-6, а также ферритина и D-димера (лабораторные биомаркеры «цитокинового шторма») коррелирует с тяжестью COVID-19 и риском летального исхода болезни.

Таким образом, среди проявлений, ассоциированных с COVID-19, которые имитируют ревматические синдромы, можно отметить следующие [20]:

- артралгии и миалгии;
- цитопения – лейкопения (преимущественно лимфоцитопения), тромбоцитопения;
- острая интерстициальная пневмония;
- миокардит;
- вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) и СЦШ;
- риск венозной тромбоэмболии.

Перспективы лечения COVID-19 препаратами, применяющимися в ревматологической практике

Основным терапевтическим подходом при COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса. Поскольку специфические противовирусные препараты и вакцинация при COVID-19 не разработаны, ведение пациентов основано на симптоматической и эмпирической противовирусной терапии (ее эффективность не доказана) и, при необходимости, применении интенсивных методов лечения [21].

В то же время высокая летальность у больных COVID-19, связанная с развитием тяжелого поражения легких и системной полиорганной патологии, привлекла внимание к роли иммунных механизмов в развитии осложнений коронавирусной инфекции и возможностям противовоспалительной терапии для их предотвращения и лечения [22].

В свете проблем иммунопатологии COVID-19 большой интерес вызывает возможность развития у многих пациентов «гипериммунной» патологии, напоминающей СЦШ. При тяжелом течении COVID-19 и развитии ОРДС наблюдается профиль гиперпродукции цитокинов, подобный СЦШ при ревматических заболеваниях. Патогенетическими разновидностями СЦШ являются вторичный ГЛГ у взрослых, САМ и синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) онкологических патологий.

СЦШ может развиваться на фоне редких семейных гомозиготных генетических дефектов в пути белка перфорина. Дети с семейным ГЛГ (1 на 50 тыс. живорождений) умирают от СЦШ, если не проведено агрессивное патогенетическое лечение, за которым следует трансплантация стволовых клеток. Стандартная терапия для таких новорожденных – химиотерапевтический режим, основанный на приеме этопозида [23]. Совсем недавно цитокин-направленный подход к семейному ГЛГ был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) [24]. В частности, анти-интерферон-гамма (ИФН-γ) показал достаточную эффективность в лечении рефрактерного семейного ГЛГ. Продолжаются клинические испытания по изучению таргетной терапии анти-ИФН-γ у детей старшего возраста и взрослых с поздним началом СЦШ.

Ревматологи, гематоонкологи, реаниматологи и инфекционисты должны разработать единый подход к пациентам с COVID-19 и СЦШ. Институт рандомизированных клинических исследований пытается найти решение этой проблемы, а до тех пор врачи должны проводить стандартную терапию вирус-ассоциированного СЦШ. В настоящее время не существует единого общепринятого алгоритма лечения пациентов с СЦШ – доступны различные терапевтические варианты.

Для воздействия на цитокины при СЦШ зарегистрированы различные эффективные терапевтические подходы. Лучшее всего изучен рекомбинантный человеческий антагонист рецептора ИЛ-1 (rhIL-1Ra, **анакинра**), который, как сообщалось, обеспечивает 73% выживаемости среди когорты ревматических, инфекционных и онкологических больных СЦШ [24]. По данным ретроспективного анализа проспективного рандомизированного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, rhIL-1Ra практически удвоил выживаемость пациентов с сепсисом и признаками СЦШ [26]. В настоящее время rhIL-1Ra изучается в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом испытании, посвященном лечению детей и взрослых с СЦШ (NCT02780583). Кроме того, блокада ИЛ-1 с помощью rhIL-1Ra (препарата анакинра) доказала свою эффективность в широком спектре медицинских состояний (включая инфекции семейства вирусов герпеса), ассоциированных с СЦШ/САМ [27]. Данное лекарственное средство имеет хорошо изученный, благоприятный профиль безопасности, короткий период полураспада около четырех часов, большое терапевтическое окно (1–48 мг/кг/сут). Анакинру можно вводить внутривенно или подкожно. Препарат эффективен при СЦШ и работает в течение 48–72 часов [28].

В дополнение к блокаде ИЛ-1 и ИФН-γ, нарушение передачи сигналов ИЛ-6 рецептором при помощи анти-IL-6 является достаточно эффективным направлением в лечении COVID-19. Показано, что моноклональное антитело **тоцилизумаб** (ТЦЗ) эффективно препятствует высвобождению цитокинов – частому осложнению клеточной терапии CAR-T, используемой при рефрактерном лейкозе с развитием СЦШ [29]. В конце августа 2017 г. в США ТЦЗ был одобрен для лечения тяжелого, угрожающего жизни синдрома высвобождения цитокинов, вызванного иммунотерапией Т-клеточными рецепторами химерного антигена (CAR-T).

Поскольку уровень ИЛ-6 в крови легко измерить, данный маркер изучали у госпитализированных пациентов с COVID-19, и сообщалось о его стойком повышении [12]. Учитывая высокое содержание ИЛ-6 при COVID-19, блокирование этого интерлейкина эффективно для терапии синдрома высвобождения цитокинов, и внедрение терапии

антителами анти-IL-6R у таких больных является разумным. Есть данные, что антитело против IL-6R – ТЦЗ – было эффективным для лечения китайских пациентов с COVID-19 и СЦШ [30]. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности гуманизированных моноклональных антител к рецепторам ИЛ-6 (ТЦЗ) у лиц с тяжелым течением COVID-19 [31]. В исследование было включено 20 больных, у 15 из которых после однократной инфузии ТЦЗ отмечали снижение потребности в кислородной терапии, нормализацию температуры тела, концентрации С-реактивного белка, уровня лимфоцитов. Также запланировано ретроспективное исследование, посвященное оценке безопасности и эффективности ТЦЗ по сравнению с непрерывной заместительной почечной терапией (ТАСОС; NCT04306705) для лечения пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19 и увеличением концентрации ИЛ-6.

Более того, разработаны предварительные рекомендации, касающиеся применения ТЦЗ у лиц с тяжелым течением COVID-19, у которых подозревается развитие СЦШ [22]. К основным положениям этого документа относятся следующие:

- мультидисциплинарный подход, основанный на консенсусе различных специалистов – реаниматологов, гематологов, инфекционистов и ревматологов;
- доказательства развития «гипервоспаления», в том числе увеличение концентрации ИЛ-6, ферритина, высокого значения HScore в динамике;
- исключение других форм инфекционной патологии, кроме SARS-CoV-2;
- исследование тоцилизумаба при контроле CRS, вызванной COVID-1.

На сегодняшний день зарегистрировано несколько клинических испытаний безопасности и эффективности ТЦЗ при лечении тяжелой пневмонии COVID-19 у взрослых пациентов. Это, в частности, многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование эффективности и безопасности ТЦЗ при лечении новой коронарной пневмонии (ChiCTR2000029765), открытое многоцентровое исследование ТЦЗ (ChiCTR2000030796), комбинации тоцилизумаба и других лекарственных средств (ChiCTR2000030442 и ChiCTR2000030894).

Еще одно потенциальное направление фармакотерапии COVID-19 связано с использованием низкомолекулярных соединений, ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – **янус-киназы** (JAK), которые обладают чрезвычайно широким спектром противовоспалительных, а возможно, и противовирусных эффектов [22].

Рецепторами новой коронавирусной пневмонии являются ACE2, широко представленные в клетках альвеолярного эпителия легких АТ2. Вирус проникает в клетки посредством эндоцитоза. Один из известных регуляторов эндоцитоза – AP2-ассоциированная протеинкиназа 1 (ААК1), разрушение которой блокирует пассаж вируса внутрь клеток и внутриклеточную сборку вирусных частиц. Ингибиторы ААК1 могут прервать прохождение вируса в клетки. Барицитиниб, ингибитор JAK, а также **ингибитор ААК1**, был предложен в качестве кандидата для лечения COVID-19, учитывая его относительную безопасность и высокое сродство, а также возможное влияние на воспаление за счет ингибирования JAK1/2. Препарат показал хорошую эффективность у пациентов с SARS-CoV-2 и СЦШ [32]. Интересно, что другие ингибиторы JAK

(тофацитиниб и руксолитиниб), пусть и обладали противовоспалительной активностью, сходной с барицитинибом, тем не менее не ингибировали ААК1.

Таким образом, разнообразие доступных целевых ингибиторов цитокинов может помочь пациентам с COVID-19-индуцированным СЦШ [33]. Однако наибольшую обеспокоенность по поводу ингибиторов JAK вызывает то, что они способны блокировать различные воспалительные цитокины, включая ИНФ-α, который играет важную роль в сдерживании активности вируса. Для подтверждения их эффективности необходимы дальнейшие клинические испытания и подробный анализ. В настоящее время существует несколько зарегистрированных клинических испытаний ингибиторов JAK: исследование безопасности и эффективности препарата якотиниб (Jakotinib) у пациентов с тяжелой и острой формой новой коронавирусной пневмонии (ChiCTR2000030170); проспективное единичное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование руксолитиниба в комбинации с мезенхимальными стволовыми клетками у лиц с тяжелой новой коронавирусной пневмонией (ChiCTR2000029580).

Подобно смертельным эпидемиям гриппа, таким как H1N1 2009 г., SARS-CoV-2 запускает цитокиновый шторм. Интересно, что в когорте пациентов, которые умерли от гриппа H1N1, 36% имели одну или две различные гетерозиготные генные мутации ГЛГ, критические для пути перфорина и лимфоцит-опосредованного лизиса клеток-мишеней [34]. Гистопатология тканей у этих больных продемонстрировала обширный гемофагоцитоз, подобный для СЦШ при ГЛГ [35]. Возможно, что те 20% пациентов, нуждающихся в госпитализации по поводу COVID-19, обладают сходными генетическими факторами риска. Однако, не имея этих данных, сегодня врачи должны лечить больных в зависимости от степени тяжести клинических проявлений. При наличии подозрения на СЦШ (например, высокого уровня сывороточного ферритина) у лихорадящего госпитализированного пациента с COVID-19 раннее СЦШ-направленное лечение, вероятно, спасет жизнь.

Следующие препараты, которые широко используются в ревматологии и продемонстрировали свою эффективность при COVID-19, – **хлорохин** и **гидроксихлорохин**. Это синтетические производные хинина, применяющиеся в медицине более 70 лет – вначале для лечения малярии, а затем аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. На молекулярном уровне действие аминокинолиновых средств связано с изменением локального внутриклеточного pH в фагоцитирующих клетках, интерференции с активностью лизосом и аутофагией, нарушением стабильности их биомембран, модуляции активности нескольких сигнальных путей и факторов транскрипции. На клеточном уровне эти препараты за счет разнообразных механизмов ингибируют функцию «иммунных» клеток: дендритных и антиген-презентирующих (моноцитов, макрофагов, В-клеток).

Конкретные иммунные эффекты хлорохина/гидроксихлорохина связаны с подавлением экспрессии молекул класса II главного комплекса гистосовместимости, презентации антигенов, иммунной активации (снижение экспрессии CD154 на мембране Т-клеток).

Закінчення на наст. стор.

Таблица. Клинико-лабораторные особенности СЦШ, характерные для пациентов с COVID-19, и их связь с критериями СЦШ			
Признаки	HLH-04 [17]	HScore [16]	Covid-19 [19]
Лихорадка	+	+	+
Спленомегалия	+	+	Неизвестно
Гепатомегалия	+	+	Неизвестно
Анемия	+	+	+
Тромбоцитопения	+	+	+
Нейтропения	+	+	+
Гипертриглицеридемия	+	+	Неизвестно
Гипофибриногенемия	+	+	+
Гемофагоцитоз	+	+	Неизвестно
Низкая активность NK-клеток	+		Неизвестно
Гиперферритинемия	+		+
Повышенный растворимый CD25	+	+	+
Дополнительные сведения		Повышение ГТПП	Повышение АсТ, АлТ
Примечания: АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспартатаминотрансфераза; ГТПП – гамма-глутамилтранспептидаза; NK – натуральные киллеры; HLH-2004 – международный протокол по лечению ГЛГ; HScore – калькулятор, высчитывающий вероятность развития реактивного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза на основе клинических данных отдельного пациента.			

Початок на стор. 16

Також спостерігається інгібування синтезу «провоспалительних» цитокинів, в частині ІЛ-1, ФНО- α , ІНФ- γ , сигнальних путей, асоційованих з TLR7 TLR9 моноцитів/макрофагів, в тому числі cGAS (синтаза циклічного ГМФ-АМФ)-SING (стимулятор генів ІФН), регулюючих транскрипцію генів ІФН типу I (і інших «провоспалительних» генів), граючих фундаментальну роль в розвитку імунітету. Крім цих ефектів, виявилось, що амінохіноліновим производним властива протівовірусна і протівогрибкова активність.

Предыдущие исследования показали, что хлорохин и гидроксихлорохин обладают широким спектром воздействия на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы Марбург, Зика, денге, SARS-CoV-1 и др. [33, 37, 38]. Механизм действия протівомаларийних препаратів протів неких вірусних інфекцій вивчено не до кінця. Так, згідно опублікованим даним, відмічено декілька варіантів їх впливу на SARS-CoV-2, які перешкоджають проникненню вірусу в клітку і його реплікації.

Хлорохин/гидроксихлорохин нарушают связывание вирусных частиц с рецептором клеточной поверхности или pH-зависимое эндосомное проникновение вируса. Кроме того, они могут препятствовать посттрансляционной модификации вирусных белков или правильному созреванию вирусного белка путем модуляции pH. Эти препараты влияют на последующие пути воспаления и, как следствие, выработку цитокинов, а также ослабляют воспалительный ответ за счет усиления регуляции регуляторных протівовоспалительних молекул [39, 40]. *In vitro* встановлено, що хлорохин може протівотримувати зараження SARS-CoV-1 шляхом глікозилювання рецептора ACE2 на поверхності вірусної клітки.

Все изложенное выше послужило основанием для репозиционирования аминохинолиновых препаратов в профилактике и лечении COVID-19 [22, 33]. Систематический обзор доступных экспертных заключений и 23 текущих исследований в Китае подтвердил, что хлорохин уменьшает репликацию SARS-CoV-2 [41]. Предварительные сообщения предполагают, что хлорохин и гидроксихлорохин, вероятно, одинаково полезны при лечении COVID-19, и что после нагрузочной дозы препарата следует поддерживающая, назначаемая на длительный период [42]. В недавнем клиническом испытании оценивали гидроксихлорохин (с/без азатиоприна) в сравнении с плацебо при тяжелой форме COVID-19, вследствие чего была продемонстрирована потенциальная польза для снижения репликации вируса. Тем не менее, это исследование имело ограниченный размер выборки и не было рандомизированным, а также только небольшая часть пациентов имела тяжелое заболевание (инфекцию нижних дыхательных путей) [43].

Именно результаты исследования P. Gautret et al. (2020), опубликованные 17 марта 2020 г., способствовали оптимистичному заявлению президента США Д. Трампа о найденной терапии COVID-19, утверждению FDA комбинации гидроксихлорохина и азитромицина для лечения этой инфекции и публичной декларации применения гидроксихлорохина как потенциально терапевтической опции для пациентов с COVID-19. Однако почти сразу появились резкие критические замечания по поводу результатов, дизайну

испытания, и статья была отправлена на дополнительное рецензирование. Многие эксперты небезосновательно заявляют, что текущие данные о пользе гидроксихлорохина в популяции SARS-CoV-2 ограничены и в основном являются эмпирическими [44]. Тем не менее, обоснование потенциальных выгод от применения хлорохина/гидроксихлорохина заслуживает проведения дальнейших исследований, посвященных лечению COVID-19.

До настоящего времени в Китае было проведено 15 клинических испытаний для оценки эффективности и безопасности хлорохина или гидроксихлорохина при терапии COVID-19 (8 из которых включали хлорохин, 6 – гидроксихлорохин, еще одно – как первый, так и второй препарат) [45]. До настоящего времени в клиническом испытании, в котором приняли участие более 100 пациентов, группа хлорохина фосфата продемонстрировала эффективность в снижении обострения пневмонии, улучшении результатов визуализации легких и увеличении отрицательной скорости анализа вирусной нуклеиновой кислоты.

Другое клиническое предложение состояло в том, чтобы проводить профилактику гидроксихлорохином (400 мг два раза в день в течение дня, впоследствии – по 400 мг один раз в неделю в течение семи недель) для медицинского персонала, работающего с пациентами с COVID-19, а также близкими, контактирующими с больными [45]. Безусловно, существует необходимость собрать достаточное количество доказательств относительно роли такой профилактической терапии при COVID-19.

К сожалению, появились данные, что лица с ревматическими иммунозависимыми заболеваниями (такими как системная красная волчанка), принимающие гидроксихлорохин в качестве базисной терапии длительное время, также подвержены заражению вирусом SARS-CoV-2. Точные клинические сценарии, в которых хлорохин или гидроксихлорохин могут быть полезны при COVID-19, еще предстоит выяснить, в отличие от их применения при ревматических патологиях, где их показания широко известны и давно доказаны. Необходимо отметить, что, согласно данным *ClinicalTrials.gov*, по состоянию на 3 апреля 2020 г. стартовало 44 испытания в отношении эффективности гидроксихлорохина в лечении COVID-19.

Выводы

COVID-19 – острое вирусное инфекционное заболевание, проявляющееся в основном лихорадкой, респираторными симптомами и пневмонией, поэтому антивирусная и респираторная поддерживающая терапия являются основными направлениями лечения тяжелых больных. Ревматологи должны внимательно следить за текущей пандемией COVID-19, повышая осведомленность в характеристиках вируса и его органах-мишенях, а также изучать стратегии по минимизации тяжелых случаев. В ожидании обоснованных рекомендаций целесообразно применять эмпирические терапевтические меры.

Безусловно, необходимы сбалансированные и хорошо информированные действия всех специалистов и общества в целом. В случае развития СЦШ должны быть рассмотрены антицитокиновые препараты, нацеленные на ИЛ-1, -6, -18, ИФН- γ . До тех пор, пока результаты клинических испытаний биологических антицитокиновых агентов, используемых для лечения СЦШ при COVID-19,

не будут представлены, врачам следует полагаться на единый подход к лечению этих тяжелых пациентов и собственный опыт. Тем не менее, учитывая вирусную природу цитокинового шторма при COVID-19 и значительное нарушение иммунной системы больных в тяжелых случаях, крайне важно сбалансировать соотношение риска и пользы до начала протівовоспалительной терапии.

Кроме того, своевременное протівовоспалительное лечение имеет решающее значение и должно быть адаптировано для каждого пациента с целью достижения наиболее благоприятных эффектов. Поскольку пандемия коронавирусной болезни расширяется, ревматологи имеют все возможности помочь в менеджменте лиц с СЦШ, ассоциированным с этой болезнью, поскольку чаще других специалистов используют антицитокиновую таргетную терапию в своей практике. Такие совместные усилия должны способствовать снижению смертности, которая продолжает расти в результате пандемии COVID-19. Хочется надеяться, что уникальные знания, накопленные в ревматологии в отношении иммунопатологии аутоиммунных, иммунозависимых заболеваний и их фармакотерапии, будут востребованы в современной медицинской науке для борьбы с серьезным вызовом человечеству – пандемией COVID-19 [22].

Литература

- COVID-19 cases worldwide; <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
- COVID-19 Situation report 81 by the World Health Organization; https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200410-sitrep-81-covid-19.pdf?sfvrsn=ca96eb84_2.
- Guan W.J., Ni Z.X., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. – 4. – P. 1-13.
- Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* – 2020. – 12 (20). – P. 30136-3.
- Liu W., Tao Z.W., Lei W. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease // *Chin Med J.* – 2020.
- Kim J.Y., Choe P.G., Oh Y. et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures // *J Korean Med Sci.* – 2020. – 35. – e61.
- Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia // *Radiology.* – 2020. – 200370.
- Lipsitch M., Swerdlow D.L., Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 – Studies Needed // *N Engl J Med.* – 2020. – 382 (13). – P. 1194-1196.
- Lippi G., Plebani M., Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // *Clin Chim Acta.* – 2020. – 506. – P. 145-148.
- Clerkin Kevin J., Fried Justin A., Raikhelkar J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease // *Circulation.* – 2020.
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* – 2020.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – 395 (10229). – P. 1033-1034.
- Wang D., Chen N., Zhou M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet.* – 2020. – 395. – P. 507-513.
- Lei C., Huigo L., Wei L. et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia // *Chin J Tuberc Respir Dis.* – 2020.
- Eloseily E.M.A., Minoia F., Crayne C.B. et al. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis // *ACR Open Rheumatol.* – 2019. – 1. – P. 345-349.
- Fardet L., Galicier L., Lambotte O., Marzac C., Aumont C., Chahwan D. et al. Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore) // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – 66. – P. 2613-2620.
- Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – 48. – P. 124-131.
- Allen C.E., Yu X., Kozinetz C.A., McClain K.L. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* – 2008. – 50. – P. 1227-1235.

- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – 395. – P. 497-506.
- Misra D.P., Agarwal V., Gasparyan A.Y. et al. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets // *Clin Rheumatol.* – 2020; <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>.
- Liu C., Zhou Q., Li Y. et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related coronavirus diseases // *ACS Cent Sci.* – 2020; doi: 10.1021/acscentsci.0c00272.
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. – 2020. – 2; <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2860#>.
- Henter J.I., Horne A., Arico M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Pediatr Blood Cancer.* – 2007. – 48. – P. 124-131.
- <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-approves-first-treatment-specifically-patients-rare-and-lifethreatening-type-immune-disease>.
- Halyabar O., Chang M.H., Schoettler M.L. et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2019. – 17. – P. 7.
- Shakoori B., Carcillo J.A., Chatham W.W. et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial // *Crit Care Med.* – 2016. – 44. – P. 275-281.
- Crayne C., Cron R.Q. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the iceberg // *Eur J Rheumatol.* – 2019. – P. 1-8.
- Cron R.Q., Behrens E.M., Shakoori B. et al. Does Viral Hemorrhagic Fever Represent Reactive Hemophagocytic Syndrome? // *J Rheumatol.* – 2015. – 42. – P. 1078-1080.
- Maude S.L., Frey N., Shaw P.A. et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia // *N Engl J Med.* – 2014. – 371. – P. 1507-1517.
- <https://www.fiercepharma.com/pharma-asia/china-turns-roche-arthritis-drug-actemra-against-covid-19-new-treatment-guidelines>.
- Xu X., Han M., Sun W. et al. Effective treatment of Severe COVID-19 patients with tocilizumab. ChinaXiv (internet) 2020; <https://ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>.
- Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // *Lancet.* – 2020. – 395: e30-e31.
- Zhang W., Zhao Y., Zhang F. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // *Clin Immunol.* – 2020. – 108393; doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
- Schulert G.S., Zhang M., Fall N. et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza // *J Infect Dis.* – 2016. – 213. – P. 1180-1188.
- Harms P.W., Schmidt L.A., Smith L.B. et al. Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza // *Am J Clin Pathol.* – 2010. – 134. – P. 27-35.
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные // Научно-практическая ревматология. – 2019. – 57 (4). – С. 452-461; doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.
- Barnard D.L., Day C.W., Bailey K., Heimer N., Montgomery R., Lauridsen L. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-coV inhibitors for inhibition of SARS-coV replication in BALB/c mice // *Antivir Chem Chemother.* – 2006. – 17. – P. 275-284.
- Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S., Erickson B.R., Rollin P.E., Ksiazek T.G. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virology.* – 2005. – 2. – P. 69.
- Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies // *Biosci Trends.* – 2020. – 14 (1). – P. 72-73.
- Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – 16. – P. 155-166.
- Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *J Crit Care.* – 2020; pii: S0883-9441(20)30390-7.
- Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C. et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – 105932.
- Gautret P., Lagier J.-C., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – 105949.
- Barbosa J., Kaitis D., Freedman R. et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study // *NEJM.* – 2020. – 20-08882.
- Zhang Q., Wang Y., Qi C., Shen L., Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China // *J Med Virol.* – 2020.
- Indian Council of Medical Research guidelines for use of empirical use of hydroxychloroquine prophylaxis in COVID-19.

С.Х. Тер-Вартаньян¹, к. мед. н., А.М. Гнилорібов¹, д. мед. н., професор, Д.Г. Рекалов¹, д. мед. н., професор, Є.Д. Єгудіна¹, д. мед. н., професор, І.Ю. Головач², д. мед. н., професор, І.М. Найштетік¹, к. мед. н.;
¹ Клініка сучасної ревматології, м. Київ; ² Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Клінічні рекомендації для дорослих пацієнтів із ревматичними захворюваннями в умовах пандемії COVID-19

Коронавірусна інфекція COVID-19 становить загрозу для здоров'я багатьох людей.

Пацієнти з імунзапальними ревматичними захворюваннями мають підвищений ризик зараження вірусними інфекціями, тому повинні ретельно дотримуватися всіх заходів індивідуальної профілактики зараження COVID-19. Представляємо до вашої уваги адаптований переклад рекомендацій для осіб із ревматичними хворобами, розроблених експертами Європейської антиревматичної ліги (EULAR) та Американського коледжу ревматологів (ACR) із приводу проблеми COVID-19. Слід зауважити, що на сьогодні немає чітких наукових даних, які дозволяють однозначно судити про особливості перебігу цієї інфекції та вплив терапії протиревматичними препаратами на розвиток небезпечних ускладнень, пов'язаних з інфекцією COVID-19, у пацієнтів з імунзапальними ревматичними патологіями. Тому наведені рекомендації носять попередній характер і ґрунтуються на оцінці даних, що асоційовані з іншими поширеними вірусними інфекціями, зокрема грипу та ГРВІ.

Загальні рекомендації для пацієнтів із ревматичними захворюваннями

Ризик негативних наслідків від спалаху COVID-19 головним чином пов'язаний із загальними факторами ризику, такими як вік та коморбідність. Потрібно дотримуватися рекомендацій щодо загальних профілактичних заходів, наприклад, соціальної дистанції та гігієни рук. Окрім того, необхідно за можливості знизити частоту відвідування закладів охорони здоров'я через потенційний вплив SARS-CoV-2, приміром, скоротити час на лабораторний моніторинг, використовувати засоби телемедицини, збільшити інтервали введення внутрішньовенних лікарських засобів в умовах стаціонара.

Глюокортикоїди слід застосовувати в мінімально можливій дозі для лікування ревматичних захворювань незалежно від впливу інфекції. До того ж не варто різко припиняти їхнє приймання незалежно від наявності інфекції. Якщо призначено інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), пацієнти мають продовжити використовувати їх у повних дозах.

Постійне лікування стабільних пацієнтів за відсутності інфекції або контакту з SARS-CoV-2

Застосування лікарських засобів, як-то гідроксихлорохін або хлорохін, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномід, імунодепресанти (наприклад, такролімус, циклоспорин, мікофенолату мофетил, азатіоприн), біологічна терапія, інгібітори янус-кінази (JAK), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), може бути продовжене. Це стосується, зокрема, призначення інгібітора інтерлейкіну (ІЛ)-6 у пацієнтів із гігантоклітинним артеріїтом, що слід надалі вводити, якщо є така нагода. Також дозволено використовувати деносумаб, подовжуючи інтервали між введенням до восьми місяців, якщо це можливо, з метою зменшення перебування у закладах системи охорони здоров'я. Для пацієнтів із ревматичними хворобами у разі

ураження життєво важливих органів в анамнезі дозу імунодепресантів знижувати недоцільно.

Пацієнти із системним червоним вовчаком

При вперше діагностованому захворюванні лікування гідроксихлорохіном/хлорохіном слід за можливості розпочинати з повної дози. У вагітних із системним червоним вовчаком потрібно продовжувати приймання гідроксихлорохіну/хлорохіну в тій самій дозі за необхідності. За наявності показань можна розпочати терапію белімумабом.

Пацієнти із вперше діагностованим або активним ревматичним захворюванням

Запальні артрити високого ступеня активності:

- хворим, стан яких добре контролюється гідроксихлорохіном/хлорохіном, слід продовжувати приймати даний антиревматичний засіб за необхідності; за відсутності можливості доступу, зокрема в осіб з активним або нещодавно діагностованим захворюванням, слід перейти до іншого звичайного синтетичного базисного препарату (як монотерапія або частина комбінованої терапії);
- у пацієнтів, хвороба яких добре контролюється інгібітором ІЛ-6, варто продовжувати його застосування за можливості; якщо не вдається отримати доступ до терапії цим препаратом, доцільно розглянути перехід на інший біологічний засіб;
- для осіб із середньою та високою активністю захворювання, незважаючи на використання оптимальних синтетичних базисних препаратів, за неефективності можливе призначення біологічних засобів;
- за наявності запального артриту високого ступеня активності або нещодавно діагностованої патології можуть бути застосовані синтетичні базисні хворобомодифікувальні препарати;
- за наявності показань можна рекомендувати призначення глюкокортикоїдів у низьких дозах (еквівалент преднізолону ≤ 10 мг) або НПЗП.

Інші ревматичні захворювання:

- пацієнтам із захворюваннями, що загрожують системним запаленням або ураженням життєво важливих органів, як-то вовчаковий нефрит або васкуліт, доцільно призначати високі дози глюкокортикоїдів або імунодепресантів;
- хворим із нещодавно діагностованим синдромом Шегрена, з огляду на відсутність чітких даних, що підтверджують ефективність, гідроксихлорохін/хлорохін не слід призначати.

Постійне лікування стабільних пацієнтів після контакту з SARS-CoV-2 за відсутності симптомів, пов'язаних із COVID-19

У даній групі пацієнтів можна продовжити застосування гідроксихлорохіну, сульфасалазину та НПЗП. Слід тимчасово припинити використання імунодепресантів, окрім інгібіторів ІЛ-6 та JAK, до очікування негативного результату тесту на COVID-19 або через два тижні спостереження без симптомів, а також метотрексату або лефлуноміду. За певних клінічних обставин лікування інгібіторами ІЛ-6 може бути продовжене.

Лікування ревматичних захворювань в умовах документально підтвердженого або можливого інфікування COVID-19

Незалежно від тяжкості COVID-19, можна продовжити терапію антималярійними засобами (гідроксихлорохіном/хлорохіном). Проте приймання таких препаратів, як сульфасалазин, метотрексат, лефлуномід, імунодепресанти, окрім інгібіторів ІЛ-6 та JAK, має бути припинене або призупинене. У пацієнтів із тяжкими респіраторними симптомами лікування НПЗП слід завершити. За індивідуальних клінічних обставин можна продовжити використання інгібіторів ІЛ-6.

Що робити за наявності ознак гострої респіраторної інфекції?

1. Якщо з'явилися ознаки гострої респіраторної інфекції — підвищення температури тіла, біль у горлі, слабкість, кашель, утруднення дихання тощо, потрібно зателефонувати сімейному лікареві та ревматологу.
2. Необхідно обов'язково поінформувати медичних працівників, з якими запланований контакт із приводу передбачуваної інфекції, щодо наявності у пацієнта ревматичного захворювання і призначених протиревматичних препаратів.
3. Важливо дотримуватися рекомендацій медичних працівників.



**Депо
Медрол**

метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

**Солу
Медрол**

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол

метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.

60 років застосування¹

Сильна протизапальна дія²

Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



60 РОКІВ
ДОВІРИ¹



Контролюйте запалення там,
де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> від 05.03.2020. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. 4. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. 5. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Таблетки 4 мг по 30 таблеток у упаковці;

16 мг по 50 таблеток у упаковці; 32 мг по 20 таблеток у упаковці

КОРотКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менінгіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігали: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально — див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При спільному застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Надходили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх спільному застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінестеразних засобів при лікуванні міастенії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально — див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливість до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна аденокортикальна недостатність). Більш детально — див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протипаліаційними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 13.05.2017 р., зі змінами від 21.03.2019 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат). Суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах;

по 1 флакону в картонній коробці.

КОРотКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або через введення в м'язи тканини, через введення в патологічний осередок та пряму кишку. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з аденогенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально — див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтракельне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкцій (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопіднебінний вузол). Системні грибкові інфекції. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, інфекції, інфекції у місці ін'єкції, перитоніт. Кушингоїдний синдром, гіпопітuitarизм, синдром відміни стероїдів. афективні розлади, підвищення внутрішньочерепного тиску, дисліпідемія, порушення толерантності до глюкози, підвищена потреба в інсуліні, підвищення печінкових ферментів (таких як АСТ, АЛТ). Введення *in situ* може призводити до атрофії шкіри та підшкірної клітковини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально — див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення і/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогеним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Крім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також *in situ* для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пояснюється повільнішим вивільненням діючої речовини. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій,

по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником;

по 1 флакону у картонній коробці.

КОРотКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або опістрихоміозом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-аденокортикальної осі, метаболічні ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально — див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкцій в дельтоїдний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 856 від 13.04.2020 р.



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



Глюкокортикоїди в ревматології: коли, кому і як довго?



Коли змінюється світ, змінюємося і ми. Соціальна дистанція на сьогодні потрібна для збереження здоров'я громадян в умовах пандемії. Саме тому освітні процеси продовжуються у новому веб-форматі, що відповідає ситуації. Громадське об'єднання «Всеукраїнська асоціація ревматологів України» теж відчинило свої двері на сайті Rheumahub.org.ua. Відтепер у нас є можливість спілкуватися онлайн. Ви можете ставити запитання, надавати пропозиції щодо обговорення актуальних тем, знайомитись із новинами. У межах вебінару було розглянуто найактуальніше питання сучасної ревматології – кому, коли і в яких дозах призначати глюкокортикоїди (ГК). Своєю думкою з цього приводу поділилася старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Олена Олексіївна Гарміш.



О.О. Гарміш

Ревматоїдний артрит

Особливі «стосунки» ревматоїдного артриту (РА) і ГК розпочалися 21 вересня 1948 р. під час першої ін'єкції кортизону хворій на РА. Жінка, яка сиділа в інвалідному візку, одужала впродовж тижня. За свідченням Едварда Кендалла, «вона вийшла з лікарні у веселому настрої та відправилася на тригодинний шопінг» (Kendall, 1948). Декілька років тривав період захоплення «диво-терапією». ГК застосовували у великих дозах та необмежено у часі, що досить швидко спровокувало розвиток тяжких ускладнень, а саме синдрому Іценко – Кушинга. Через десять років використання медична спільнота того часу визнала ГК небезпечними препаратами для лікування РА. Вже у 1960 р. російський емігрант та видатний американський лікар Джо-зеф Бунім писав, що «у жодному разі ГК не можуть бути застосовані як ініціальні агенти для терапії РА» (Bunim, 1960).

Період «забуття» ГК у терапії РА тривав майже 30 років, доки в 1995 р. Джон Кірван не опублікував результати дослідження запобіжного ефекту низьких доз ГК на суглобову деструкцію (Kirwan, 1995). У рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR) тимчасове системне застосування ГК у хворих на РА вперше було запропоноване в 2007 р., тоді як у рекомендаціях Американського коледжу ревматологів (ACR) – лише у 2015 р., майже через десятиліття.

У 2010 р. з'явився популярний сучасний термін «міст-терапія», а в 2016 р. робочою групою EULAR тривале застосування ГК у дозі ≤ 5 мг/добу в більшості пацієнтів було визнано безпечним (Strehl, 2016) та співставним за показником «перевага/ризик» із синтетичними та біологічними хворобомодифікуючими препаратами (ХМП) (Bijlsma, 2016). Крім того, у той же проміжок часу вже було накопичено достатньо доказів щодо хворобомодифікуючого ефекту ГК, особливо при ранньому РА. Все це привело до виникнення так званого «наукового ренесансу» обґрунтованого застосування ГК при ревматичних захворюваннях (РЗ), а особливо при РА.

Проте, незважаючи на чисельні сучасні наукові публікації та міжнародні рекомендації щодо місця ГК при РЗ, у рутинній практиці це питання лишається невирішеним. Для лікаря-ревматолога остаточно не з'ясовані питання тривалості лікування, своєчасності та закономірності зниження дози і повної відміни ГК. Немає окремих докладних рекомендацій щодо особливостей їхнього застосування при різних РЗ. У наявних рекомендаціях терапія ГК зазвичай регламентується одним пунктом, де зазначено лише загальні принципи, і немає відповіді на більшість

конкретних клінічних питань. З одного боку, лікарі уникають системного призначення низьких доз, а з іншого – зловживають необґрунтовано частим використанням депо-форм ГК. Така тактика не може забезпечити «лікування до досягнення мети» за сучасною концепцією, а зумовлює лише епізодичне покращення симптомів та розвиток побічних реакцій (ПР), іноді загрозливих і необоротних.

Актуальні рекомендації ACR щодо системного застосування ГК при РА

Рекомендації ACR (2015) (Singh, 2015):

1. Рекомендації для пацієнтів із симптоматичним раннім РА:

- пункт 6: якщо зберігається помірна/висока активність хвороби незважаючи на прийом синтетичних та біологічних ХМП, до лікування необхідно додати ГК;
- пункт 7: у разі загострення слід розпочати прийом ГК коротким курсом у найменших дозах.

2. Рекомендації для пацієнтів із пізнім РА:

- пункт 11: За наявності помірної/високої активності хвороби незважаючи на прийом синтетичних та біологічних ХМП до терапії варто додати ГК;

- пункт 12: у разі загострення РА під час прийому синтетичних та біологічних ХМП потрібно використовувати ГК коротким курсом у найменших дозах (надавати перевагу таблетованим формам).

Рекомендації EULAR (2019)

На початку 2020 р. було опубліковано оновлені рекомендації EULAR від 2019 р. щодо менеджменту хворих на РА із застосуванням синтетичних та біологічних ХМП (Smolen, 2020). Покроковий алгоритм представлено на рисунку 1.

Насамперед варто звернути увагу на виділення важливих з практичної точки зору факторів несприятливого перебігу. На сучасному етапі лікування РЗ неможливо уникнути тривалого моніторингу кількості болючих та припухлих суглобів, оскільки лише вони адекватно відображають ефективність лікування.

Слід зазначити, що найбільш вагомими в рутинному клінічному огляді факторами несприятливого перебігу є велика кількість припухлих суглобів та неефективність двох ХМП.

Фактори несприятливого перебігу РА за рекомендаціями EULAR (2019)

- Постійна помірна/висока активність згідно з індексами, які включають оцінку болючих та припухлих суглобів незважаючи на прийом ХМП
- Підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного білка (СРБ)
- Велика кількість припухлих суглобів
- Позитивний ревматоїдний фактор та/або антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, особливо у високих титрах
- Ранні ерозії
- Неефективність ≥ 2 ХМП

Згідно з новими рекомендаціями, ГК можна призначати як міст-терапію:

- первинно після встановлення клінічного діагнозу РА;
- у разі загострення;
- при заміні базисного препарату;
- за неможливості використання іншої терапії.

Безпечним вважається застосування низьких доз протягом певного часу (до шести місяців), необхідного для досягнення ремісії. Перевагу надають стабільному прийому ГК у таблетованій формі перед епізодичним парентеральним використанням препаратів тривалої дії. В науковій літературі немає даних щодо введення бетаметазону та дексаметазону в/м для лікування РА. Також не дозволено призначення ГК тривалої дії частіше ніж один раз на три місяці.

Рекомендації щодо доз і тривалості прийому ГК базуються на результатах декількох сучасних досліджень при ранньому РА: tREACH (Нідерланди, 2014), CareRA (Бельгія, 2015), IDEA (Велика Британія, 2014) та ESPOIR (Франція, 2017).

Оптимальною схемою за даними двох досліджень виявилася комбінація метотрексату (MTX) із низькими або середніми дозами ГК. Цільовою є доза MTX 25 мг/тиждень, яка поступово підвищується за стандартною схемою на 2,5-5 мг/місяць зі стартової дози 10-15 мг/тиждень. Доза MTX залежить від індивідуальної переносимості, за неможливості підвищити її до максимально ефективної для досягнення ремісії доцільно додати другий ХМП, підвищити дозу або продовжити термін прийому ГК.

Внаслідок аналізу ефективності різних схем прийому ГК варто зауважити, що стартову дозу 15 мг/добу протягом місяця із поступовою відміною через 10 тижнів можна рекомендувати пацієнтам із помірною активністю РА без системних проявів. У разі високої активності РА, наявності системних ознак, факторів несприятливого перебігу та швидко прогресуючого ерозивного процесу після прийому стартової дози 15-30 мг/добу доцільно проводити тривалішу терапію ГК у низьких дозах ($< 7,5$ мг/добу до шести місяців).

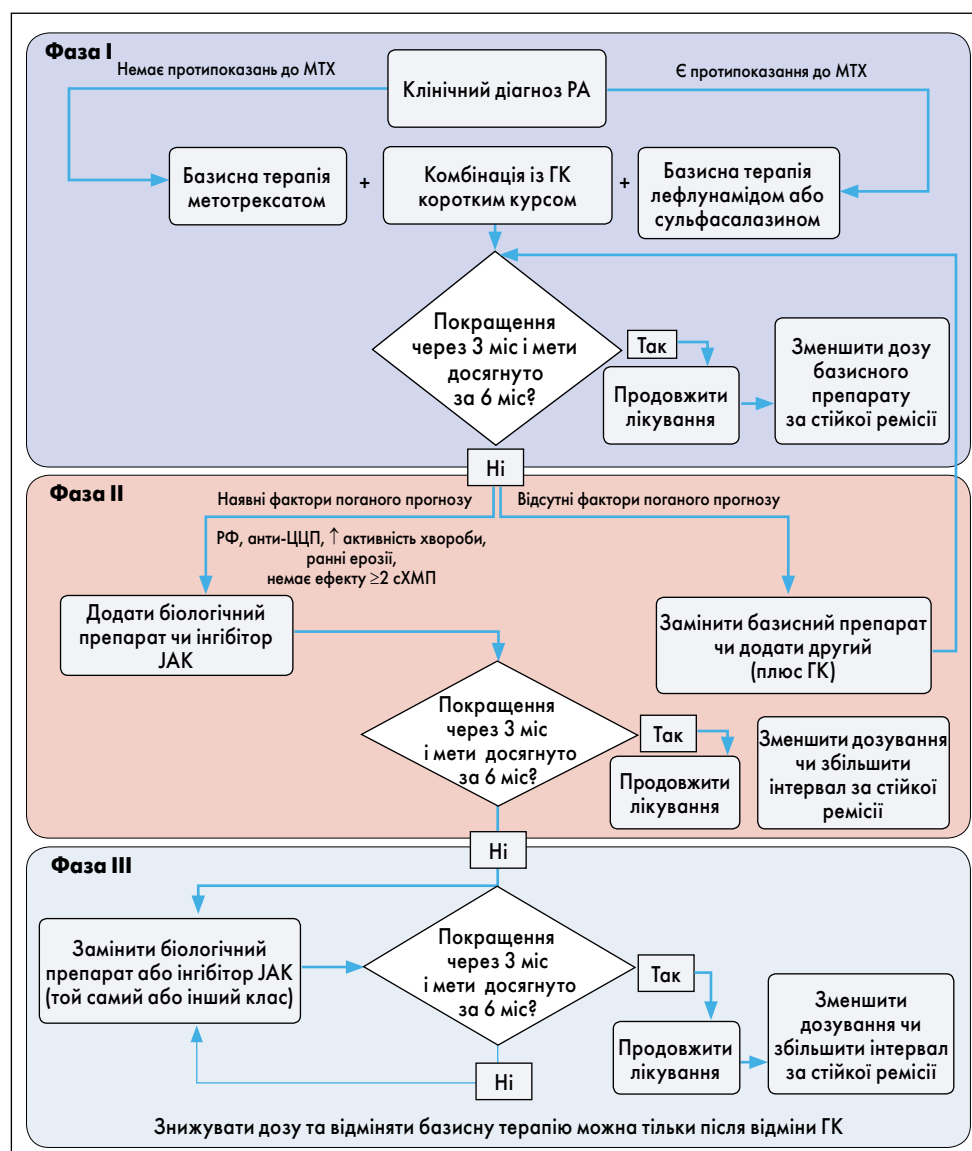


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнтів із РА відповідно до рекомендацій EULAR (2019) із застосуванням синтетичних і біологічних ХМП

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Застосування високих доз (>30 мг/добу) не супроводжується підвищенням ефективності та викликає вдвічі більше ПР. Продовження прийому ГК до моменту розвитку максимальної терапевтичної ефективності ХМП (шість місяців) має певні переваги перед призначенням коротких курсів за потребою (у разі загострення) (Bakker, 2012; Schett, 2016).

У 2019 р. було представлено попередні результати випробування NORD-STAR, яке, на мою думку, є вирішальним у визначенні місця ГК в лікуванні РА. У дослідженні були включені 812 пацієнтів із високою активністю РА в середньому через сім днів після встановлення діагнозу. Хворі були розподілені на чотири групи прийому препаратів, які включали в себе представників усіх наявних класів ХМП, за виключенням ритуксимабу. Всі учасники отримували МТХ у дозі 25 мг/тиждень вже через місяць після початку лікування. Пацієнти першої групи додатково приймали преднізолон 20 мг/добу із поступовим зниженням до 5 мг/добу протягом дев'ятих тижнів, другої – блокатор фактора некрозу пухлини (ФНП), третьої – абатасепт, четвертої – блокатор інтерлейкіну (ІЛ)-6. Головним висновком є відсутність різниці в ефективності всіх наведених схем лікування.

Таким чином, при ранньому РА комбінація ГК із МТХ або іншим синтетичним ХМП за ефективністю дорівнює комбінації МТХ з біологічним агентом, але є більш обґрунтованою з точки зору фармакоекономіки.

Ревматична поліміалгія

Принципи лікування РПМ згідно з рекомендаціями ACR (2015) (Dejaco, 2015):

1. Для кожного пацієнта із РПМ необхідно скласти індивідуальний план лікування, враховуючи активність захворювання, супутні патології, уподобання хворого.

2. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) не призначають для лікування РПМ. Замість них необхідно призначати ГК одразу після встановлення діагнозу. Застосування НПЗП коротким курсом можливе лише за наявності інших супутніх захворювань (остеоартрозу тощо). Специфічних рекомендацій щодо прийому анальгетиків немає.

3. Монотерапія ГК з індивідуальним підбором дози і тривалості застосування є базисною терапією при РПМ.

4. Добова доза ГК приймається вранці одноразово, за винятком індивідуальних потреб (інтенсивний нічний біль тощо).

5. Початкова доза ГК у період індукції ремісії знаходиться в діапазоні 12,5–25 мг/добу в еквіваленті за преднізолоном і не повинна бути більшою ніж 30 мг/добу.

6. Ефективність метилпреднізолону (МП) у лікуванні РПМ дорівнює ефективності преднізолону.

7. Після досягнення терапевтичного ефекту рекомендовано знижувати дозу:

А. Початкове зниження: до 10 мг/добу протягом 4–8 тижнів.

В. Терапія загострень: підвищити дозу до попередньої та знижувати поступово (4–8 тижнів) до тієї, на якій відбулося загострення.

С. У разі досягнення ремісії: знижувати дозу МП на 1 мг один раз на чотири тижні; преднізолону – на 1,25 мг один раз на чотири тижні або на 2,5 мг один раз на 10 тижнів до повної відміни за наявності збереження ремісії. Зниження дози можливо проводити в альтернуючому

Табл. 1. Критерії ремісії та загострення щодо РПМ, визначені методом Делфі				
показник	Ремісія		Загострення	
	межа	% згоди	межа	% згоди
Ранкова скутість, хв	<15	94,7	>30	94,7
ШОЕ, мм/год	<20	57,9	>40	57,9
СРБ, мг/дл	<0,5	68,4	>1	52,6
Біль у шиї, верхніх кінцівках, плечовому, тазовому поясах за оцінкою пацієнта (відповідно до візуально-аналогової шкали)	<10	58,8	>20	93,8
Доза ГК, яка контролює симптоми	Не зазначено		Будь-яке підвищення дози	

Примітка: Адаптовано за С. Dejaco et al., 2011.

Табл. 2. Пункти, які стосуються призначення ГК в оновлених рекомендаціях EULAR (2019) із лікування СЧВ	
2.2.1	Дози та шлях введення залежать від тяжкості органного ураження
2.2.2	Пульс-терапія МП у дозі 250–1000 мг/добу протягом 1–3 діб (залежить від ваги хворого та тяжкості органного ураження) забезпечує розвиток швидкого ефекту і дозволяє знизити дозу ГК у таблетованій формі на початку лікування
2.2.3	Доза ГК під час підтримуючого лікування повинна бути меншою за 7,5 мг/добу
2.2.4	Швидке призначення імуносупресантів дозволяє скоротити термін застосування ГК
2.3.1	У пацієнтів за неефективності терапії гідроксихлорохіном (у монотерапії або в поєднанні з ГК) або неможливості знизити дозу ГК <7,5 мг/добу необхідно розглянути питання про призначення метотрексату, азатіоприну або мофетилу мікофенолату

режимі, наприклад 10/7,5 мг через день, 7,5/5 мг через день і т.д. При РПМ строго не рекомендовано приймати подвійну дозу ГК через день.

8. Мінімальна тривалість лікування становить 12 місяців і може продовжуватись до п'яти років. Факторами ризику загострень є жіноча стать, ШОЕ понад 40 мм/г та наявність периферичного артрити. Можливість підняти руки за голову в дебюті РПМ є предиктором менш тривалого прийому ГК (Morton, 2019).

9. За індивідуальні потреби можливе додавання МТХ до ГК як на етапі індукції ремісії, так і протягом підтримуючого лікування, особливо у пацієнтів із ризиком чи наявністю загострень або ГК-асоційованих ПР (Dejaco, 2015).

Тривалість прийому та швидкість зниження дози в період розвитку та підтримання ремісії розраховується індивідуально залежно від активності хвороби та наявності факторів ризику ГК-залежних ПР. Для визначення активності РПМ використовують запропонований у 2012 р. індекс активності ревматичної поліміалгії (рис. 2) і критерії ремісії та загострення, визначені методом Делфі (табл. 1). Через брак часу у разі звичайного прийому розрахунок індексів

є складним завданням, але моніторування окремих показників у динаміці може допомогти лікареві визначитись із дозою та терміном використання ГК. Одним із важливіших показників активності й факторів прогнозу є можливість підняти руки за голову.

Системний червоний вовчак

У 2019 р. опубліковані новітні рекомендації з лікування системного червоного вовчака (СЧВ). Загальні принципи щодо використання ГК перегукуються із сучасною стратегією лікування РА і передбачають два підходи (Fanouriakis, 2019) (табл. 2):

1. Пульс-терапія МП у різних дозах (залежно від активності захворювання та ваги хворого), яка, завдяки швидкому негеномному ефекту ГК, дозволяє надалі застосовувати нижчі стартові дози ГК *per os* із можливістю їхнього зниження та відміни. Високі дози МП в/в (250–1000 мг/добу три дні) зазвичай використовують у разі розвитку гострих, загрозливих для життя станів (як-то нефрит, нейролюпус тощо) після виключення інфекцій (Ruiz-Arguza, 2018; Ruiz-Irastorza, 2017).

2. Ініціація імуносупресивної терапії (МТХ, азатіоприн, мофетилу мікофенолат)

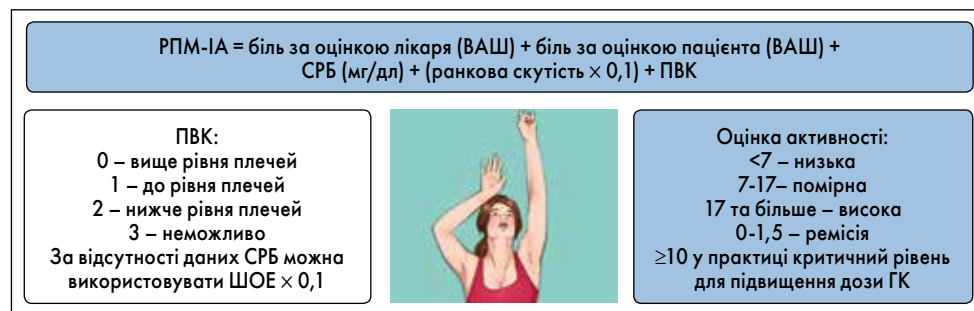


Рис. 2. Індекс активності ревматичної поліміалгії

Примітки: ІА – індекс активності, ВАШ – візуально-аналогова шкала, СРБ – С-реактивний білок, ПВК – підйом верхніх кінцівок. Адаптовано за B.F. Leeb, H.A. Bird, 2004.

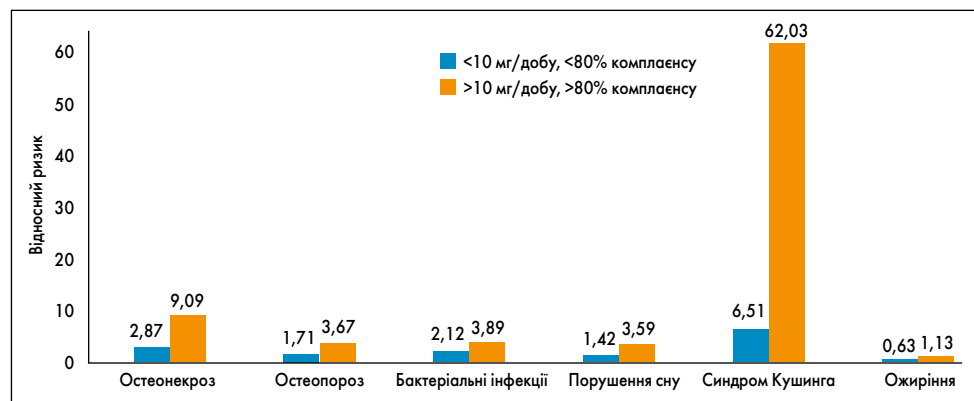


Рис. 3. Кумулятивний ризик розвитку побічних ефектів ГК у пацієнтів із СЧВ залежно від дози та тривалості прийому преднізолону

Примітка: Адаптовано за H.-L. Chen et al., 2018.

одночасно із призначенням ГК у таблетках для швидкого зниження їхньої дози та можливої відміни надалі.

За наявності персистуючої активності або загострення позаниркових проявів слід вирішити питання про призначення белімуабу. У разі рефрактерного перебігу та тяжкого органного ураження можна застосовувати ритуксимаб.

Метою лікування є ремісія/низька активність хвороби та упередження загострень за всіма органами й системами на тлі прийому мінімальної дози ГК. За необхідності хронічного підтримуючого лікування ГК не рекомендовано перевищувати дозу 7,5 мг/добу. За умов ремісії та/або контролю симптомів за допомогою імуносупресивної терапії бажано відмінити ГК.

Новітні настанови пропонують скористатися можливістю повної відміни ГК у хворих на СЧВ. Але, на мою думку, це тільки початок тривалого шляху щодо визначення умов, за яких ми можемо це робити. Створення конкретних рекомендацій із цього приводу та визначення поняття ремісії для РА зайняло майже десятиліття.

Хочу звернути увагу на останню публікацію результатів клінічного дослідження щодо відміни підтримуючої дози ГК у пацієнтів із ремісією СЧВ протягом року (Mathian, 2020). Тривалість дослідження становила 12 місяців, 61 пацієнтові відмінили преднізолон у дозі 5 мг/добу, а 63 продовжили прийом. Отримані результати свідчать про необхідність застосування зваженого підходу до відміни ГК у хворих на СЧВ. У групі без підтримуючого прийому ГК загострення спостерігалось в чотири рази частіше, а тяжке загострення за індексом BILAG – у вісім разів. Автори підкреслюють, що прийом низької дози ГК дозволяє підтримувати ремісію протягом тривалого часу.

За даними 12-річного спостереження за китайською когортою понад 11 тис. пацієнтів із СЧВ було продемонстровано суттєву різницю в кількості та якості ПР залежно від дози преднізолону (Chen, 2018). Так, доза, більша за 10 мг/добу порівняно із меншою асоціювалася з суттєвим підвищенням ризику остеонекрозу, остеопорозу, бактеріальних інфекцій та порушень сну (рис. 3). Але найголовнішою відмінністю при застосуванні дози більш ніж 10 мг/добу була частота розвитку такого ускладнення, як вторинний синдром Кушинга, ризик виникнення якого підвищувався у 62 рази; до речі, він не супроводжувався ожирінням, що може ускладнювати своєчасну діагностику.

Вже понад 60 років такий представник класу ГК, як МП залишається найбільш безпечним серед ГК при тривалому використанні в лікуванні РЗ. Його протизапальна активність перевищує активність преднізолону, а побічні ефекти за деякими показниками є меншими. Оригінальним представником МП є препарат Медрол, який зареєстрований майже у 100 країнах світу та виробляється компанією Pfizer Inc., що представлена в Україні «Пфайзер Експорт Бі.Ві.»

Підбиваючи підсумки, слід зазначити, що дозу, тривалість прийому, лікарську форму та шлях введення ГК у будь-якому випадку безпосередньо визначає лікар з огляду на індивідуальний клінічний сценарій та дані останніх наукових досліджень і рекомендацій.

Список літератури знаходиться в редакції

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі.Ві.»

PP-DEM-UKR-0021

Ревматологічна допомога в умовах пандемії COVID-19

На початку квітня опубліковано настанову Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великобританії (NICE), яку було розроблено за прискореною процедурою з метою максимально убезпечити пацієнтів із ревматологічними захворюваннями та медичний персонал від інфікування під час пандемії COVID-19. Надані поради з оптимізації процесів консультування хворих, спрямовані на зниження частоти візитів та дотримання карантинного режиму. Також за кілька днів вийшли рекомендації Британського товариства ревматологів (BSR), в яких розглянуто особливості діагностики та лікування деяких автоімунних і запальних захворювань сполучної тканини в умовах коронавірусної загрози. Враховано додаткові ризики, пов'язані з використанням імуносупресантів та препаратів базисної терапії.

Організація допомоги, альтернативні форми комунікації

При наданні медичної допомоги потрібно звести до мінімуму безпосередній контакт із пацієнтами:

- скасувати консультації без нагальної потреби (пріоритет ургентним станам);
- запропонувати телефонні або відео-консультації;
- спілкуватися за допомогою текстових повідомлень або електронної пошти;
- використовувати для комунікації веб-сайт лікувального закладу, сторінку відділення;
- розглянути альтернативні шляхи доставки ліків, такі як поштові сервіси, волонтери, попутний транспорт;
- радити пацієнтам скористатися найближчими до них лабораторіями для виконання необхідних аналізів.

Клініцисти мають нагадати пацієнтам, які все ж потребують візитів до ревматолога, дотримуватися обмежувальних заходів, зокрема соціальної дистанції, а також використовувати захисні засоби під час перебування в місцях скупчення людей. При спілкуванні з пацієнтами варто намагатися підтримувати їхнє психічне благополуччя, допомогти у подоланні тривоги та страху перед COVID-19.

Прийом пацієнтів без підозри на COVID-19

Якщо пацієнтові належить відвідати ревматологічне відділення, слід попросити його прийти без супроводу члена сім'ї або доглядача, якщо це можливо, для зниження ризику інфікування і поширення хвороби. Також треба заохочувати хворих використовувати власний транспорт і добиратися до відділення самостійно. Якщо планується візит дитини, лікарі мають рекомендувати приходити в супроводі одного дорослого члена родини або доглядача.

Шляхи мінімізації ризику інфікування під час перебування в лікарні або амбулаторії:

- радити пацієнтам не приходити на прийом заздалегідь;
- скористатися текстовим повідомленням при готовності до прийому, щоб хворі могли очікувати поза лікарнею, наприклад, у своєму автомобілі;
- скласти та дотримуватися «чистого» маршруту лікарнею до відділення;
- скоротити до мінімуму час, який пацієнти проводять в очікуванні, шляхом ретельного планування візитів;
- за можливості прискорити процеси огляду, надання допомоги, виписки рецептів.

Протиревматична терапія: як знизити ризики

Лікарі мають обговорювати з кожним пацієнтом потенційні переваги терапії ревматичного захворювання порівняно з ризиком інфікування і тяжчого перебігу інфекції через вірогідний вплив ліків з імуносупресивною дією. Варто поміркувати про можливість внесення змін до режиму лікування (доз, шлях і частота введення), які могли б знизити частоту візитів або час перебування в лікувальному закладі під час пандемії. Крім того, потрібно заохочувати хворих до участі

в терапії, допомагаючи, якщо можливо, проводити її в домашніх умовах.

Для пацієнтів, яким необхідно розпочати терапію хворобомодифікувальними препаратами, слід надати перевагу лікам із коротшим періодом напіввиведення. Наприклад, якщо прийнятно за показаннями, варто обрати сульфасалазин та/або гідроксихлорохін замість метотрексату і лефлуноміду.

На додачу, клініцисти повинні обговорювати із хворими можливі ризики біологічної терапії: вірогідність інфекційних ускладнень максимальна в перші 4-6 місяців після початку лікування. Треба переконатися, що пацієнт дійсно потребує такої терапії через високу активність захворювання та усвідомлює ризики. В іншому ж разі BSR рекомендує відтермінувати початок біологічної терапії на 2-3 місяці. Серед біологічних препаратів доцільно вибирати ті, що мають найкоротший період напіввиведення, приміром етанерцепт, інгібітори янус-кінази (JAK).

Нестероїдні протизапальні засоби

Якщо пацієнт приймає нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) впродовж тривалого періоду для лікування хронічного захворювання, наприклад, ревматоїдного артрити, не слід припиняти це робити. Особам із підозрою на COVID-19 або відомим статусом інфікування BSR рекомендує застосовувати парацетамол замість НПЗП.

Кортикостероїди

У ситуації пандемії та високого ризику інфікування кортикостероїди можуть нанести потенційну шкоду пацієнтам, що знаходяться в інкубаційному періоді, а також у яких незабаром почнеться COVID. З іншого боку, кортикостероїди при багатьох ревматичних захворюваннях підтримують ремісію, і раптове припинення терапії може бути небезпечним. Загальний принцип, рекомендований BSR, — приймання препарату в найменшій клінічно ефективній дозі протягом найкоротшого часу. До того ж варто повідомити пацієнтам,

які застосовують преднізолон, що не слід припиняти лікування раптово. Для терапії виразних запальних загострень необхідно використовувати лише метилпреднізолон. Можливість перорального приймання кортикостероїдів доцільно розглянути, якщо пацієнт отримує їх в ін'єкційній формі.

Рекомендації з дозування пероральних кортикостероїдів (у преднізолоновому еквіваленті):

- максимум 15 мг (0,5 мг/кг) на день для лікування нових випадків поліартриту (включно з ювенільним дебютом) або ревматичної поліміалгії;
- максимум 40 мг (0,75 мг/кг) на день при гігантклітинному артеріїті (ГКА);
- максимум 60 мг (1 мг/кг) на день при ГКА із залученням ока, великих судин або при васкуліті;
- максимум 30 мг/добу впродовж одного тижня при загостренні подагри, якщо НПЗП та колхіцин протипоказані, а внутрішньосуглобові ін'єкції неможливі.

Внутрішньосуглобові ін'єкції слід використовувати тільки при запалених суглобах з активним синовітом ± випотом та у найменших клінічно ефективних дозах (максимум 40 мг метилпреднізолону / тріамцинолону ацетоніду у великі суглоби, 20 мг — у менші). В дітей та молодих осіб з ювенільним ідіопатичним артритом доцільно розглянути застосування тріамцинолону ацетоніду замість гексацетоніду, особливо якщо належить виконати ін'єкції у множинні суглоби.

Біологічна терапія

Необхідно оцінити можливість переведення хворого із внутрішньовенної терапії на підшкірні ін'єкції (наприклад, для тоцилізумабу, абатацепту, беміумабу). Для пацієнтів, які лікуються інфліксимабом, потрібно розглянути доцільність переходу на альтернативний інгібітор фактора некрозу пухлин із підшкірним шляхом введення. Крім того, варто оцінити можливість скорочення підтримувального лікування ритуксимабом до пульс-терапії або збільшення проміжків між введеннями препарату.

Таблиця. Категорії ризику залежно від перебігу хвороби та терапії		
Пацієнти потребують особливого захисту (найвищий ризик)	Рекомендовано самоізоляцію або дотримання соціальної дистанції (помірний ризик)	Рекомендоване дотримання соціальної дистанції (мінімальний ризик)
• Доза кортикостероїду ≥ 20 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті більш як 4 тижні • Циклофосфамід перорально в будь-якій дозі або внутрішньовенно впродовж останніх 6 місяців • Доза кортикостероїду ≥ 5 мг/добу в преднізолоновому еквіваленті більш як 4 тижні плюс принаймні один імуносупресивний препарат¹, біологічний/моноклональний засіб² або низькомолекулярний супресант (інгібітор JAK)³ • Будь-які два призначення з числа імуносупресантів, біологічних/моноклональних препаратів або низькомолекулярних супресантів - Інші коморбідні стани⁴	Пацієнти з добре контрольованим захворюванням мінімальної активності без коморбідності, які отримують: • один з імуносупресантів або низькомолекулярний супресант • один з імуносупресантів плюс сульфасалазин та/або гідроксихлорохін • один з імуносупресантів у стандартній дозі (наприклад, метотрексат по 25 мг на тиждень) плюс один біологічний препарат (анти-ФНП або інгібітор JAK)	Пацієнти, які отримують: • лише 5-аміносаліцилат (наприклад, месалазин) • лише 6-меркаптопурин • лише інгаляційний імуносупресант • гідроксихлорохін • сульфасалазин
Примітки: ¹ До імуносупресантів належать: азатіоприн, лефлуномід, метотрексат, мікофенолат (мікофенолату мофетил або мікофенолова кислота), циклоспорин, циклофосфамід, такролімус, сиролімус. Імуносупресантами не вважати: гідроксихлорохін та сульфасалазин поодинокі або в комбінації. ² До біологічних/моноклональних препаратів належать: ритуксимаб впродовж останніх 12 місяців; всі анти-ФНП-препарати (етанерцепт, адаліумаб, інфліксимаб, голіумаб, цертолізумаб та їхні біосиміляри); тоцилізумаб, абатацепт, беміумаб, анакіра, сеукінумаб, іксекізумаб, устекінумаб, саріліумаб. ³ До малих молекул належать: всі інгібітори JAK — барацитиніб, тофацинітіб тощо. ⁴ Під коморбідністю мається на увазі: вік >70 років, цукровий діабет, будь-яке захворювання легень, ураження нирок, ішемічна хвороба серця або артеріальна гіпертензія.		

Імуноглобуліни

Лікарі повинні проаналізувати можливість зниження частоти внутрішньовенних уведень імуноглобулінів у пацієнтів, які для цього відвідують амбулаторію або денний стаціонар.

Бісфосфонати та деносумаб

Не варто відкладати терапію деносумабом. Застосування золедронату може бути відтерміноване до шести місяців.

Лікування дигітальних виразок

Слід переконатися, що пацієнти, які використовують препарати простагландинів внутрішньовенно (наприклад, ілопрост, епопростенол), вже отримують максимальну дозу силденафілу. Також доцільно оцінити можливість переведення хворого на бозентан.

Моніторингування ефективності терапії

Для кожного пацієнта необхідно оцінити можливість збільшення інтервалів між плановими аналізами крові, особливо якщо результати щоквартальних тестів лишалися стабільними протягом більш як двох років. Категорії хворих, які розпочинають терапію протиревматичними хворобомодифікувальними засобами, слід дотримуватися рекомендованих інтервалів моніторингування. Якщо такої можливості немає, вони мають одразу ж повідомляти про це лікарів.

Стратифікація ризиків

BSR виділило три категорії ризику залежно від перебігу хвороби та терапії, яку наразі отримують пацієнти (таблиця). Особи з ревматоїдним артритом або інтерстиціальним ураженням легень, пов'язаним із захворюванням сполучної тканини, мають підвищений ризик і можуть потребувати особливого захисту. До категорії найвищого ризику слід відносити всіх пацієнтів із легеневою гіпертензією.

Рекомендації щодо пацієнтів із підозрою на COVID-19 або відомим статусом інфікування

Якщо у пацієнта підозрюється або встановлено COVID-19, слід дотримуватися відповідних локальних настанов із профілактики й контролю цієї інфекції, зокрема рекомендацій щодо переведення (транспортування) таких хворих і дій медичного персоналу в амбулаторних відділеннях. Стосовно лікування ревматологічних захворювань, яке було призначене раніше, в осіб із підозрою або підтвердженням COVID-19 доцільно дотримуватися наступних терапевтичних заходів:

- продовжувати застосовувати гідроксихлорохін та сульфасалазин;
- не припиняти раптово лікування преднізолоном;
- продовжувати використання ін'єкцій кортикостероїдів, лише якщо у пацієнта висока активність захворювання і немає альтернативи;
- тимчасово припинити терапію іншими протиревматичними засобами, що змінюють перебіг захворювання, інгібіторами JAK та біологічними препаратами.

Варто мати на увазі, що на тлі імуносупресивної терапії COVID-19 іноді перебігає атипово. Наприклад, у пацієнтів, які приймають преднізолон, гарячка буває відсутня. При лікуванні інгібіторами інтерлейкіну-6 може не підвищуватися рівень С-реактивного білка.

Підготував **Сергій Романюк**

За матеріалами www.nice.org.uk та www.rheumatology.org.uk

ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ*

- ✓ **Ефективна**
терапія подагри
- ✓ **Пригнічення**
утворення
сечової кислоти
- ✓ **Європейська** якість,
українська ціна**



ЕФСТАТ. Р.П. UA/17530/01/01; UA/17530/01/02

Склад: діюча речовина: febuxostat; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Фебуксостат. Код АТХ M04A A03. **Показання.** Для дозування 80 мг та 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. Для дозування 120 мг. Лікування та профілактика гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які піддаються хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень з помірним або високим ризиком синдрому лізису пухлини (СЛП). Лікарський засіб показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Подагра. Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від вживання їди. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2–4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози фебуксостату 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 та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри становить не менше 6 місяців. Синдром лізису пухлини (СЛП). Рекомендована доза становить 120 мг 1 раз на добу. Застосовують перорально, незалежно від вживання їди. Застосування Ефстату слід розпочинати за два дні до початку цитотоксичної терапії і продовжувати щонайменше 7 діб, однак прийом лікарського засобу можна продовжити до 9 діб відповідно до тривалості хіміотерапії та клінічної оцінки. **Спосіб застосування.** Застосовують перорально незалежно від прийому їди. Діти. Застосування фебуксостату пацієнтам віком до 18 років не показано через відсутність досвіду його застосування в педіатрії. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, які застосовували дозу від 10 до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, пронос, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці реакції були у більшості випадків, легкого та середнього ступеня тяжкості. Під час постмаркетингового нагляду були повідомлення про рідкісні випадки серйозних реакцій гіперчутливості на фебуксостат, деякі з них супроводжувалися системними реакціями. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування. Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Дженефарм СА. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 18 км Мезезонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

** Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Ефективність фебуксостату для запобігання розвитку церебральних та серцево-судинних подій при гіперурикемії

Гіперурикемія – підвищений рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові. Цей патологічний стан часто супроводжує подагру, призводить до розвитку артриту, утворення тофусів. Також гіперурикемія асоційована з появою та прогресуванням хронічної хвороби нирок, церебральних, серцево-судинних (СС) подій і підвищенням рівня смертності. Лікарські засоби, що зменшують вміст СК, можуть запобігати рецидиву захворювань, пов'язаних із відкладенням уратів. S. Kojima et al. провели дослідження, в якому порівнювали частоту ниркових, церебральних і СС-ускладнень у пацієнтів із гіперурикемією при лікуванні фебуксостатом та тих, хто отримував стандартну терапію з модифікацією способу життя. До вашої уваги представлено огляд результатів, опублікованих у European Heart Journal (2019; 40: 1778-1786).

Фебуксостат – непуриновий селективний інгібітор ізоформ ксантиноксидоредуктази, що був затверджений 2011 р. в Японії. Згідно з наявними клінічними даними, фебуксостат чинить потужнішу дію порівняно з алопуринолом щодо зниження сироваткової концентрації СК у крові. Однак докази переваг препарату стосовно СС-подій є суперечливими (Foody et al., 2017; Zhang et al., 2018). У рандомізованому контрольованому дослідженні Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) автори мали на меті порівняти частоту ниркових, церебральних та СС-ускладнень у пацієнтів похилого віку з гіперурикемією, що отримували лікування фебуксостатом, та тих, хто застосовував традиційну терапію, супроводжувану модифікацією способу життя (Kojima et al., 2019).

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та популяція пацієнтів

Багатоцентрове проспективне рандомізоване відкрите дослідження із засліпленими кінцевими точками та паралельними групами було проведене у 141 лікарні Японії. Період спостереження становив 36 місяців. До групи лікування загалом було включено 1070 пацієнтів віком ≥ 65 років із гіперурикемією (рівень СК $> 7,0$, але $\leq 9,0$ мг/дл), що мали ризик розвитку ниркових, церебральних чи СС-ускладнень. Ризик визначали відповідно до наявних артеріальної гіпертензії / цукрового діабету 2-го типу на даний час або в анамнезі, патології нирок, про яку свідчила розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) ≥ 30 , але < 60 мл/хв/1,73 м² протягом трьох місяців до включення у дослідження, а також церебральних чи серцево-судинних захворювань (ССЗ) в анамнезі, що виникли за > 3 місяці до початку спостереження. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у випробуванні.

Хворі були рандомним чином розподілені на дві групи: ті, хто отримував (n=537) та не отримував фебуксостат (n=533). Амбулаторні візити були заплановані на етапах скринінгу, зарахування, рандомізації, через 4, 8, 12, 24 тижні після неї та кожні шість місяців упродовж дослідження. Фебуксостат застосовували перорально один раз на день протягом 36 місяців. Підвищення дози препарату виконували наступним чином:

- початкова доза становила 10 мг/добу;
- на 4-му тижні дозу збільшували до 20 мг/добу;
- на 8-му тижні дозу підвищували до цільової 40 мг/добу.

Середня доза фебуксостату становила $29,1 \pm 12,3$ мг/добу в кінцевій точці; 67,4% хворих отримували препарат по 40 мг/добу. Група пацієнтів, які не отримували фебуксостат, приймали 100 мг алопуринолу перорально (27,2%), якщо рівень СК у сироватці крові був підвищений упродовж всього періоду, починаючи з моменту включення у дослідження. Дозування обох препаратів коригували для запобігання зменшенню вмісту СК у сироватці крові $< 2,0$ мг/дл. Окрім того, у всіх хворих було проведено модифікацію способу життя, щоб лікування гіперурикемії було більш дієвим. Коморбідні захворювання та небажані явища належним чином контролювалися лікарями шляхом призначення відповідної супутньої терапії. Лікування, розпочате до включення у дослідження, продовжували протягом усього періоду з максимальним дотриманням попереднього режиму. Не розпочинали або не припиняли застосування таких препаратів (без зміни дозування за можливості), як антиагреганти, антигіпертензивні, антидіабетичні та антидисліпідемічні засоби.

Огляд кінцевих точок

Первинна комбінована кінцева точка, визначена у дослідженні, включала:

- смерть через порушення мозкового кровообігу, хворобу нирок чи ССЗ;
- нове або повторюване цереброваскулярне захворювання, як-то інсульт (ішемічний інсульт, внутрішньомозковий/субарахноїдальний крововилив, інсульт неясного генезу), транзиторна ішемічна атака;

- нові або повторювані нефатальні коронарні події (інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія);
- серцева недостатність, яка потребує госпіталізації;
- атеросклеротична хвороба, яка потребує лікування (аневризма, розшарування аорти та облітерувальний атеросклероз);
- порушення функції нирок: розвиток мікроальбумінурії (≥ 30 , але < 300 мг/г креатиніну [Кр]) / легкої протеїнурії ($\geq 0,15$, але $< 0,50$ г/л Кр), прогресування до виразної альбумінурії (≥ 300 мг/г Кр) / протеїнурії ($\geq 0,50$ г/л Кр) або погіршення явної альбумінурії, підтверджене двома послідовними лабораторними тестами, проведеними після початку лікування; подвоєння рівня Кр у сироватці крові; прогресування до термінальної стадії ниркової недостатності;
- нова фібриляція передсердь (зокрема пароксизмальна);
- смерть через інші причини.

Вторинна кінцева точка складалася з окремих церебральних, ниркових та СС-ускладнень, жорстка кінцева точка визначалася як сукупність летальних випадків через будь-які причини, цереброваскулярних патологій чи нефатальних коронарних подій. На додачу, в обох групах порівняння оцінювали зміну рівня ШКФ упродовж року. Також аналізували взаємозв'язок між рівнем СК у сироватці крові через 12 тижнів після рандомізації та первинною комбінованою кінцевою точкою. Абсолютні значення та зміни високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ), мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), виникнення злоякісних пухлин і венозного тромбозу, що потребував лікування, оцінювали як кінцеву точку дослідження.

Статистичний аналіз

За допомогою ІТТ-аналізу вивчали дані пацієнтів, яким було призначене лікування, і визначали як середнє $\pm$ стандартне відхилення (СВ). Також в ІТТ-популяції проводили оцінку безпеки, а міжгрупову різницю у часі щодо рівня СК порівнювали

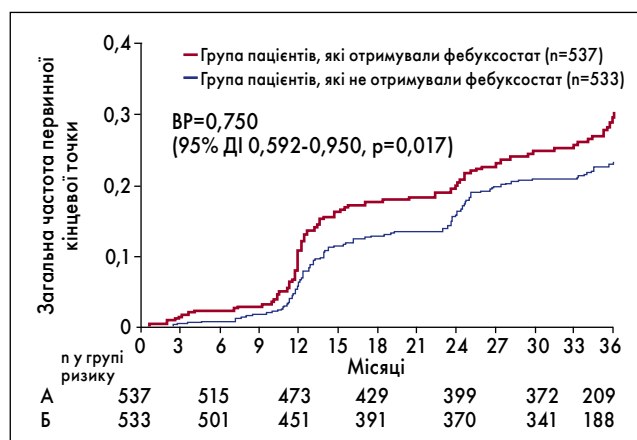


Рисунок. Криві Каплана – Мейєра щодо первинної кінцевої точки
Примітка: BP – відносний ризик.

Довідка «ЗУ»

На українському фармринку молекула фебуксостату представлена препаратом **Ефстат виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**. Ефстат доступний у таблетованій формі в дозуваннях 80 та 120 мг/добу. Рекомендована доза для терапії подагри становить 80 мг/добу перорально незалежно від приймання їжі. Якщо концентрація сечової кислоти у сироватці крові перевищує 6 мг/дл після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути збільшення дози до 120 мг/добу. Також Ефстат у дозуваннях 80 та 120 мг використовують для лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, зокрема за наявності тофусів та/або подагричного артриту на даний час чи в анамнезі. Для терапії та профілактики гіперурикемії у дорослих пацієнтів, які проходять курс хіміотерапії з приводу гематологічних злоякісних новоутворень із помірним або високим ризиком розвитку синдрому лізису пухлини, застосовують дозу 120 мг.

шляхом дисперсійного аналізу з повторним вимірюванням. Зокрема, був оцінений час від рандомізації до виникнення будь-яких ниркових, церебральних і СС-подій чи летальних випадків. Метод Каплана – Мейєра використовували для оцінки частоти ускладнень, а Грінвуда – для обчислення двостороннього 95% довірчого інтервалу (ДІ). Міжгрупові дані порівнювали за допомогою регресії Кокса, вторинні кінцеві точки – моделі безпеки розподілення Fine та Grey, а різницю між змінами рШКФ та 95% ДІ – тесту Вілкоксона (Kojima et al., 2017).

Результати дослідження

Рівень СК у сироватці крові був порівнянний на початковому етапі між обома групами. У кінцевій точці показник серед пацієнтів, що отримували фебуксостат, виявився значно нижчим, ніж у контрольній групі ($4,50 \pm 1,52$ проти $6,76 \pm 1,45$ мг/дл, $p < 0,001$). Концентрації СК $< 6,0$ мг/дл упродовж 12 тижнів при лікуванні фебуксостатом досягли понад 85% хворих, тоді як у групі контролю – менш ніж 30% у кінцевій точці. За період дослідження первинна комбінована кінцева точка спостерігалася у 125 пацієнтів (23,3%) у групі фебуксостату та в 153 (28,7%) – контролю. Різниця щодо даного показника між групами виявилася значущою. Результати оцінки первинної кінцевої точки відповідно до кривої Каплана – Мейєра представлені на рисунку.

Найчастішим ускладненням в обох групах була ниркова недостатність, що проявлялася розвитком мікроальбумінурії або легкої протеїнурії. Міжгрупові відмінності щодо жорсткої кінцевої точки не простежувалися.

Оцінка зміни рШКФ упродовж року не виявила суттєвої різниці між досліджуваними групами: $-0,37$ (від $-2,32$ до $1,44$) та $-0,69$ (від $-2,63$ до $1,39$) мл/хв/1,73 м² відповідно ($p = 0,606$). Також не спостерігалася значної кореляції щодо сироваткового рівня СК через 12 тижнів після рандомізації та у первинній комбінованій кінцевій точці ($n = 980$, $p = 0,112$). Міжгрупові рівні вч-СРБ та NT-proBNP у кожній вимірюваній та кінцевій точці були зіставними. Однак концентрація HbA_{1c} протягом 30 ($p = 0,024$), 36 місяців ($p = 0,021$) та у кінцевій точці ($p = 0,035$) була суттєво нижчою з-поміж пацієнтів, які отримували фебуксостат, ніж у контрольній групі. В обох групах розвиток злоякісних пухлин (3,9 і 4,7% відповідно; $p = 0,529$) і подагри (1,1 і 2,6% відповідно; $p = 0,069$) був порівнянним, але дещо меншим серед хворих, які лікувалися фебуксостатом. Венозний тромбоз, що потребував лікування, не спостерігався у жодній групі.

Обговорення

Як відомо, процес окислення ксантину до СК може зумовити посилення прогресування атеросклерозу внаслідок індукції пошкодження ендотелію. Таким чином, при терапії гіперурикемії доцільно контролювати сироватковий рівень СК, зокрема фебуксостатом, що сприятиме поліпшенню СС-наслідків. S. Kojima et al. (2019) показали, що зменшення вмісту СК за допомогою фебуксостату сприяло кращому прогнозу щодо первинної комбінованої точки, ніж традиційне лікування, хоча фатальні/нефатальні церебральні та СС-події були подібними. В дослідженні FREED частота порушень функції нирок у первинній комбінованій кінцевій точці при терапії фебуксостатом достовірно знизилася. Препарат зменшував загострення альбумінурії або протеїнурії, тож він, імовірно, чинив кращу ренопротекторну дію, ніж алопуринол (Sezai et al., 2013).

Також, як було зазначено вище, фебуксостат знижував частоту епізодів подагри. Варто зауважити, що сумісне лікування фебуксостатом та інгібіторами інтерлейкіну-1b може бути корисним не лише для запобігання нападам подагри, але й зменшення ниркових, церебральних і СС-подій (Solomon et al., 2018). У контексті чіткого взаємозв'язку між високим рівнем СК у сироватці крові та розвитком хвороби нирок, лікування фебуксостатом виявилася кращим за алопуринол у пацієнтів із дисфункцією нирок середнього й тяжкого ступеня (Weiner et al., 2008; Obermayr et al., 2008; Shibagaki et al., 2014).

Висновки

Результати дослідження FREED продемонстрували, що фебуксостат значно зменшував концентрацію СК у сироватці крові та сповільнював прогресування ниркової дисфункції. Лікування препаратом було пов'язане зі зниженням частоти ниркових, церебральних і СС-подій як основної комбінованої кінцевої точки у пацієнтів віком ≥ 65 років із гіперурикемією порівняно зі стандартною терапією за модифікації способу життя.

Підготувала **Олена Коробка**

COVID-19 у кардіологічній практиці: найважливіше зі світового досвіду і рекомендацій ESC

У Європі зареєстровано близько 75% усіх нових випадків захворювання на COVID-19. Європейське товариство кардіологів (ESC), як і суспільство загалом, стурбоване пандемією, що вирує. Проте президент ESC, професор Барбара Касадей (Barbara Casadei) у відеозверненні на офіційному сайті escardio.org наголосила, що навіть під час епідемії відзначатиметься більше летальних випадків через серцево-судинні захворювання (ССЗ), ніж коронавірус. З іншого боку, в пацієнтів із ССЗ або судинними факторами ризику вища вірогідність померти від COVID-19 у разі інфікування. Звідси перший меседж лікарям: не забувати про потреби осіб із ССЗ.

Водночас ESC закликає «мислити поза-лікарняно» — всіляко сприяти дотриманню режиму карантину шляхом оптимізації процесів кардіологічної допомоги, з максимально можливим її перенесенням в амбулаторні умови та залученням дистанційних технологій. «Карантин діє, і дає нам змогу виграти час» — наголошує пані Барбара.

Під час епідемії кардіологи можуть стикатися із проблемами консультування хворих на COVID-19, диференційної діагностики респіраторних симптомів із гострими кардіологічними станами, атипового перебігу ССЗ, сумісності ліків. На допомогу клініцистам експерти ESC розробили рекомендації з діагностики й лікування ССЗ під час пандемії COVID-19. Настанову складено за прискореною процедурою на основі результатів обсерваційних досліджень та персонального досвіду учасників першої лінії боротьби з пандемією.

Зважаючи на дефіцит рандомізованих контрольованих випробувань, поки що немає можливості надати більш конкретні та доказово обґрунтовані рекомендації на кшталт тих, що регулярно публікує ESC із різних питань клінічної кардіології. В міру отримання нових даних документ оперативно оновлюватиметься. Робоча група наголошує, що надані рекомендації з діагностики і лікування ССЗ під час пандемії COVID-19 не замінюють попередні настанови ESC.

Патофізіологічні зв'язки COVID-19 із ССЗ

Із перших місяців епідемії, з передового досвіду китайських і європейських лікарів стало зрозуміло, що пацієнти з серцево-судинними (СС) факторами ризику, зокрема артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом та ожирінням, а також особи зі встановленими ССЗ є особливо вразливими і швидко поповнюють невтішну статистику смертності через захворювання COVID-19. З іншого боку, SARS-CoV-2 не лише викликає вірусну пневмонію, а може мати негативні довготривалі наслідки для СС-системи. До найчастіших СС-проявів COVID-19 відносять ішемічне ураження міокарда, міокардит та серцеві аритмії.

Експериментально встановлено, що процес інфікування клітин хазяїна коронавірусом опосередкований зв'язуванням із рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ-2). АПФ-2, що експресується у великій кількості на альвеолоцитах легень, у серці й судинах, є ключовою ланкою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), відповідальної за патофізіологію ССЗ. Тому наразі вважають, що ССЗ, асоційовані з COVID-19, ймовірно, зумовлені додатковою дисрегуляцією системи РААС/АПФ-2 унаслідок інфікування коронавірусом.

ССЗ можуть бути первинною маніфестацією COVID-19, а також розвиватися вторинно відносно гострого ураження легень, наслідком якого є збільшення навантаження на міокард. Крім того, «цитокіновий шторм», зумовлений дисбалансом Т-клітинної імунної відповіді, з надмірним вивільненням інтерлейкінів (ІЛ)-6, ІЛ-17 та інших прозапальних цитокінів, ймовірно, вносить вклад у розвиток ССЗ

на тлі COVID-19. Результатом активації імунної системи може бути нестабільність атеросклеротичних бляшок, що становить потенційну загрозу розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС).

COVID-19 та АГ

Широкий резонанс у кардіологічній спільноті викликали повідомлення про можливий зв'язок COVID-19 із прийманням препаратів базисної терапії АГ. У лютому в журналі *Nature* опубліковані результати дослідження Zhou et al., котрі виявили, що коронавірус використовує білки АПФ-2 як точку входу до клітини. Натомість ті, що не експресують АПФ-2, не сприйнятливі до вірусу. На підставі експериментальних даних було висунуто гіпотезу, що лікування АГ інгібіторами РААС може збільшувати експресію рецепторів АПФ-2 на поверхні клітин і таким чином полегшувати проникнення SARS-CoV-2. У деяких країнах це повідомлення спричинило ефект «інформаційної бомби» і мало наслідком припинення використання інгібіторів РААС кардіологічними хворими. Проте наразі немає переконливих доказів того, що іАПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) підвищують рівень АПФ-2 у людських тканинах.

Зокрема, з'являються протилежні дані, що приймання БРА може чинити протективний ефект, обмежуючи ураження легень при COVID-19 за рахунок конформації рецепторів. Так, деякі італійські дослідники (L. Peñico, A. Benigni, G. Remuzzi) вважають, що підвищене зв'язування надлишкового ангіотензину II із каталітичним доменом АПФ-2 може викликати структурні зміни цього білка та робити його несумісним із поверхневими протеїнами вірусу. На жаль, поки що обидві гіпотези базуються лише на тваринних моделях. Немає переконливих клінічних досліджень на підтвердження шкоди чи користі інгібіторів РААС для пацієнтів із ризиком розвитку коронавірусного захворювання.

ESC та переважна більшість кардіологічних організацій світу рекомендують не припиняти застосування іАПФ та БРА у пацієнтів, які потребують такої терапії за показаннями.

При лікуванні осіб з АГ слід керуватися чинними рекомендаціями ESC 2018 р. Самоізолюваним пацієнтам із контрольованою АГ немає потреби відвідувати клініку чи амбулаторію для планових візитів під час епідемії COVID-19. На перший план виходить домашнє моніторування артеріального тиску, а за потреби корекції терапії консультацію лікаря можна отримати по телефону.

У госпіталізованих пацієнтів із гострим захворюванням COVID-19 може виникнути потреба тимчасово припинити антигіпертензивну терапію, якщо розвиваються вторинні ускладнення у вигляді гіпотензії або гострого ураження нирок. Якщо хворий вирішує якийсь час не застосовувати пероральні препарати при АГ, парентеральне антигіпертензивне лікування показано лише при персистувальній тяжкій АГ.

Гострі коронарні синдроми

В експертів ESC викликає занепокоєння той факт, що особи внаслідок перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) під час карантину стали звертатися по допомогу значно пізніше і часто у стані кардіогенного шоку.

Слід розуміти, що правило «Не приходьте до лікарні» не стосується випадків ГКС.

Підходи до стратифікації ризиків і лікування ГКС принципово не відрізняються під час епідемії. Як і завжди, пацієнти з ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI) потребують термінової госпіталізації. В ідеалі первинний маршрут пацієнта має проходити через медичний заклад, що готовий виконувати ангіографію і реваскуляризацію в ургентному порядку. Часові проміжки для виконання черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) не змінюються: хворий має потрапити до катетерної лабораторії в межах 120 хв після надходження, але можливі додаткові 60 хв затримання через карантинні заходи. Якщо немає нагоди виконати ЧКВ, і в пацієнта відсутні протипоказання, другою лінією терапії STEMI лишається фібринолізис.

Оскільки результати ПЛР-тесту на SARS-CoV-2 очікуються набагато довше, ніж доступні часові межі при наданні допомоги у разі ІМ, ESC пропонує застосовувати «презумпцію інфікованості», рекомендує усіх пацієнтів із ГКС вважати інфікованими й застосовувати всі наявні запобіжні заходи для персоналу, доки діагноз SARS-CoV-2 не буде виключено.

Гостра серцева недостатність

Гостра серцева недостатність (ГСН) може ускладнювати перебіг COVID-19, особливо в тяжких випадках. За повідомленням уханьських лікарів (Zhou et al., 2020), ГСН розвивалася у 23% всіх госпіталізованих пацієнтів, і достовірно частіше у випадках фатального COVID-19 порівняно з тими, які вижили (52 та 12% відповідно, $p < 0,0001$).

Ймовірні механізми розвитку ГСН при COVID-19 включають гостру ішемію міокарда, інфаркт або гостре запалення (міокардит), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), гостре ураження нирок, гіперволемію, стрес-індуковану кардіоміопатію. Коронавірусна пневмонія може погіршувати гемодинаміку через розвиток гіпоксемії, дегідратації та гіпоперфузії. Клінічні симптоми, наявність в анамнезі ССЗ, рентгенографія грудної клітки (кардіомегалія та/або двобічний плевральний випіт), а також значне підвищення рівня натрійуретичних пептидів (BNP/NT-proBNP) допомагають встановити правильний діагноз. Лікувальна стратегія при ГСН на тлі COVID-19 не відрізняється від такої у пацієнтів без інфекції.

Міокардит

Обмежений клінічний досвід свідчить, що SARS-CoV-2 може викликати фульмінантний міокардит. Вірогідний

механізм впливу вірусу полягає у підвищеному утворенні АПФ-2 в міокарді і судинах. На додаток, у пошкодженні міокарда можуть відігравати роль імунне запалення, дихальна недостатність та гіпоксія як наслідки легеневого ураження при COVID-19.

Міокардит слід запідозрити у пацієнтів із COVID-19 при появі гострого болю у грудній клітці, аритмії, відхиленні сегмента ST і дестабілізації гемодинаміки. Візуалізаційні дослідження виявляють дилатацію лівого шлуночка, глобальне або мультисегментарне порушення скоротливості. На додачу, підвищуються серцевий тропонін та BNP/NT-proBNP. При цьому на ангіограмі не спостерігається уражень коронарних артерій, які могли б пояснити ці відхилення. Особливо підозрілими на міокардит є пацієнти з COVID-19, в яких раптово розвинувся ГСН або кардіогенний шок без попередньої історії ССЗ.

Ендомікардіальну біопсію у хворих на COVID-19 із підозрою на міокардит застосовувати недоцільно. Специфічних рекомендацій щодо лікування SARS-CoV-2-асоційованого міокардиту не надано.

Біомаркери

У кардіології широко використовуються високочутливий серцевий тропонін І (ТІ) як маркер ураження кардіоміоцитів і натрійуретичні пептиди (BNP та NT-proBNP) як маркери гемодинамічного стресу. Ці самі біомаркери можуть підвищуватися під час COVID-19 та за інших пневмоній. Згідно з повідомленнями китайських лікарів, підвищені рівні ТІ мали від 5 до 25% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, що корелювало із прогресуванням захворювання, розвитком ГРДС та смертністю.

Концентрації біомаркерів слід оцінювати кількісно. У госпіталізованих хворих на COVID-19 помірне збільшення вмісту ТІ та/або BNP/NT-proBNP зазвичай є наслідком супутнього ССЗ та/або гострого ураження легень. За відсутності типового ангінозного загроюдинного болю та ішемічних змін на електрокардіографії (ЕКГ) пацієнти з помірно підвищеним ТІ (<2-3 перевищень верхньої межі норми [ВМН]) не потребують наступного обстеження на предмет ІМ. Значне зростання ТІ (>5 перевищень ВМН) може вказувати на шоковий стан як наслідок COVID-19, тяжкої дихальної недостатності, тахікардії, гіпоксемії, міокардиту, синдрому Такоцубо або ІМ (рисунок).

Підставою для призначення аналізу натрійуретичних пептидів є підозра на СН. Концентрації BNP/NT-proBNP у пацієнтів із COVID-19 також слід оцінювати в сукупності з клінічними проявами, анамнезом та виразністю гемодинамічного стресу (правого шлуночка) внаслідок вірусного ураження легень. Клінічного досвіду недостатньо, щоб рекомендувати критерії прийняття рішень на підставі BNP/NT-proBNP.

Варто зауважити, що рівень D-димеру може підвищуватися у третині випадків COVID-19, а також вказувати на гостру тромбоемболію легеневої артерії. Спеціально призначати аналіз на D-димер необхідно лише у разі обґрунтованої клінічної підозри на легенеvu емболію, до того ж керуючись відповідною настановою.

Аритмії

Частота і структура серцевих аритмій, що зумовлені інфекцією COVID-19, точ-но невідомі. За даними ретроспективного дослідження 138 госпіталізованих пацієнтів у м. Ухань, порушення ритму виникли у 16,7% випадків, частіше серед хворих відділень інтенсивної терапії.

Загалом стратегії допомоги при аритміях, які виникають гостро на тлі COVID-19, не відрізняються від тих, які описані в чинних настановах ESC та Європейсько-го товариства серцевого ритму (EHRA). Спостереження за пацієнтами з імплантованими серцевими пристроями слід вести з якнайнижчою частотою візитів до клініки. Планові процедури абляції та імплантації нових пристроїв слід відкласти на період епідемії, а відповідні процедури за екстремними показаннями — проводити лише після виключення всіх можливих опцій медикаментозної терапії.

Фібриляція передсердь

У пацієнтів із нестабільною гемодинамікою внаслідок нового епізоду фібриляції (ФП) або тріпотіння передсердь (ТП) слід розглядати електричну кардіоверсію для відновлення синусового ритму. Проте варто враховувати, що для цієї процедури знадобляться додатковий персонал та обладнання, а також, можливо, виникне потреба в інтубації, що загалом підвищує ризики інфікування для медичних працівників. У критичних хворих із нестабільною гемодинамікою внутрішньовенний аміодарон є препаратом вибору для контролю ритму. Небажано поєднувати аміодарон із гідроксихлорохіном та/або азитроміцином (імовірно експериментальне лікування COVID-19) через ризик проаритмогенного ефекту за механізмом пролонгації інтервалу QT.

У пацієнтів із тяжкою гострою дихальною недостатністю ефективність кардіоверсії сумнівна, якщо водночас не проводиться належної терапії гіпоксемії, запалення та інших можливих тригерів аритмії, зокрема гіпокаліємії та гіпомагніємії, метаболічного ацидозу, перевантаження рідиною, підвищеного симпатичного тону та бактеріальної суперінфекції.

У госпіталізованих хворих на COVID-19, які отримують противірусні препарати та мають розвинений рецидив ФП без дестабілізації гемодинаміки, доцільно тимчасово відмінити протиаритмічні засоби (особливо соталол та флекаїнід, але краще й аміодарон та пропafenон) і перейти до стратегії контролю частоти за допомогою β-блокаторів, щоб безпечно закінчити противірусну терапію. У стабільних пацієнтів із нетяжким перебігом COVID-19 спонтанна кардіоверсія з відновленням синусового ритму може відбутися впродовж кількох годин або днів.

Антикоагулянтну терапію з метою профілактики кардіоемболічного інсульту та системної емболії доцільно призначати за критеріями шкали CHA₂DS₂-VASc незалежно від форми та тривалості ФП. При цьому слід враховувати потенційні взаємодії між противірусними, протиаритмічними та антикоагулянтними засобами (таблиця).

Після одужання від COVID-19 у пацієнтів із ФП/ТП варто переглянути терапевтичні стратегії (контроль частоти чи ритму) і продовжувати антикоагулянтну терапію, якщо вона показана.

Шлуночкові аритмії

У тому ж уханському дослідженні частота зловласних шлуночкових аритмій серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 становила 5,9%. Шлуночкова тахікардія (ШТ) та фібриляція шлуночків (ФС) частіше виникали у пацієнтів із підвищеними рівнями серцевого

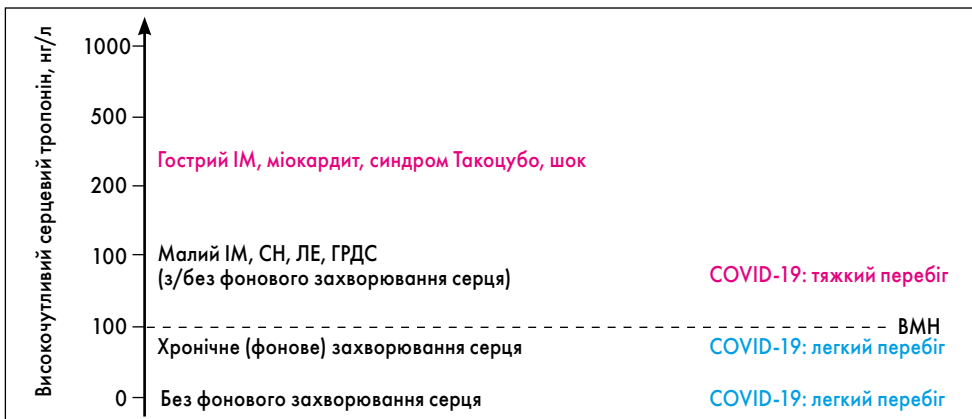


Рисунок. Кількісна інтерпретація високочутливого серцевого тропоніну

Примітки: ЛЕ – легенева емболія.

тропоніну (17,3% проти 1,5% у загальній групі). Ці дані свідчать, що новий епізод зловласної шлуночкової аритмії є маркером гострого ураження міокарда, і такі хворі можуть потребувати агресивнішої імуносупресивної та противірусної терапії.

В осіб із ФП слід проводити всі належні реанімаційні заходи — серцево-легеневу реанімацію з/без інтубації, асинхронну дефібриляцію з використанням повного противірусного захисту персоналу.

У пацієнтів зі стійкою мономорфною ШТ:

- електричну кардіоверсію слід розглядати у разі лікування противірусними препаратами, які пролонгують інтервал QT, особливо якщо хворий знаходиться на штучній вентиляції легень;
- внутрішньовенний прокаїнамід або лідокаїн також можна застосовувати у пацієнтів, що отримують QT-пролонгуювальні противірусні препарати, якщо дозволяє гемодинаміка;
- внутрішньовенний аміодарон є препаратом вибору для осіб із відомим структурним захворюванням серця і дисфункцією ЛШ, проте конверсійний ефект при ШТ розвивається повільно, і небажано поєднувати його з гідроксихлорохіном та азитроміцином (як можливими засобами лікування COVID-19) через ефект пролонгації інтервалу QT.

Для критично хворих на COVID-19, у яких виникають повторні епізоди стійкої ШТ/ФС («електричний шторм»), препаратом вибору також є внутрішньовенний аміодарон. Лідокаїн можна розглядати як безпечнішу, але менш ефективну альтернативу аміодарону.

Особливу увагу слід приділяти профілактиці ШТ за типом Torsades de Pointes (TdP). Ризик цієї небезпечної аритмії у пацієнтів із COVID-19 може підвищуватися внаслідок QT-пролонгуювальної дії противірусних засобів, особливо у поєднанні з антиаритмічними препаратами, за розвитку електrolітичних порушень, ниркової дисфункції та брадикардії. Терапія TdP полягає у відміні всіх QT-пролонгуювальних ліків, відновленні рівня калію >4,5 ммоль/л, внутрішньовенному введенні магнезії та прискоренні серцевого ритму (за рахунок відміни препаратів із брадикардитичним ефектом і за потреби — внутрішньовенного введення ізопротеренолу чи застосування тимчасового штучного водія ритму).

Після одужання від COVID-19 у пацієнтів із ФП/ТП варто переглянути терапевтичні стратегії (контроль частоти чи ритму) і продовжувати антикоагулянтну терапію, якщо вона показана.

Після одужання від COVID-19 у пацієнтів із ФП/ТП варто переглянути терапевтичні стратегії (контроль частоти чи ритму) і продовжувати антикоагулянтну терапію, якщо вона показана.

Після одужання від COVID-19 слід переглянути потребу в подальшому лікуванні ШТ (наприклад, методом катетерної абляції) та профілактиці раптової серцевої смерті шляхом імплантації постійного кардіовертера-дефібрилятора.

Антикоагулянтна терапія

Велика частка кардіологічних пацієнтів має показання до антикоагулянтної терапії, наприклад, при лікуванні ГКС, для профілактики кардіоемболічного інсульту на тлі ФП. З іншого боку, іммобілізовані особи з тяжким перебігом вірусної пневмонії COVID-19 також здебільшого потребують використання антикоагулянтів для профілактики венозних тромбоемболій. Пацієнти з COVID-19, які до госпіталізації приймали оральні антикоагулянти, можуть бути тимчасово переведені на парентеральні. При цьому слід враховувати, що препарати, які потенційно застосовують для терапії COVID-19, іноді вступають у взаємодії з різними класами антикоагулянтів: антагоністами вітаміну К (ABK), новими оральними антикоагулянтами (НОАК), низькомолекулярними гепаринами (НМГ) та нефракційованим гепарином (НФГ).

Внаслідок фармакокінетичних взаємодій може зростати ризик кровотеч або тромбозів. Усі НОАК, окрім низької дози едоксабану, не сумісні з атазанавіром через значне підвищення системи антикоагулянтної дії. Лопінавір та ритонавір збільшують плазмові концентрації всіх НОАК, окрім дабігатрану. Антикоагулянтна дія варфарину і гепарину суттєво посилюється у поєднанні з азитроміцином.

ESC рекомендує дотримуватися основних критеріїв корекції доз для НОАК у тих пацієнтів, у котрих можна продовжити пероральну терапію. Ці критерії, зокрема з урахуванням функції нирок, печінки, вказані в інструкціях для медичного застосування НОАК, а також детально розглянуті у практичній настанові EHRA (2018) із використання НОАК у пацієнтів із ФП.

Основні критерії наступні:

1. Апіксабан: стандартну дозу (5 мг двічі на день) необхідно знизити до 2,5 мг/добу, якщо наявні принаймні два з перерахованих критеріїв: маса тіла <60 кг,

Таблиця. Потенційні небажані взаємодії препаратів, які можна застосовувати для лікування пацієнтів із COVID-19		
Препарати для лікування COVID-19*	Взаємодії з кардіологічними препаратами	Запобіжні заходи
Хлорохін та гідроксихлорохін	β-блокатори, антиаритмічні засоби, особливо аміодарон, флекаїнід, соталол	Моніторування ЕКГ
Метилпреднізолон	Варфарин	Моніторування МНВ
Антиретровірусні препарати	Варфарин	Моніторування МНВ
	Статини	Починати з низьких доз аторвастатину чи розувастатину
	НОАК	Уникати апіксабану та ривароксабану
	Антиаритмічні засоби	Моніторування ЕКГ, за можливості уникнення QT-пролонгуювальних ліків та дигоксину

Примітки: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення; НОАК – нові оральні антикоагулянти.
* Наразі немає доказово обґрунтованого специфічного лікування COVID-19. Зазначені препарати (окрім метилпреднізолону) не рекомендовані експертними товариствами, проте можуть застосовуватися як експериментальне лікування, наприклад у межах клінічних досліджень.

вік >80 років, креатинін >133 мкмоль/л або кліренс креатиніну [КК] 15–29 мл/хв).

2. Дабігатран: стандартні дози — 150 мг або 110 мг двічі на день. Дозу 110 мг застосовують у пацієнтів >80 років за супутнього приймання верапамілу, підвищеного ризику шлунково-кишкової кровотечі.

3. Едоксабан: стандартна доза 60 мг/добу має бути зменшена до 30 мг, якщо маса тіла <60 кг, КК <50 мл/хв, проводиться супутня терапія потужними інгібіторами Р-глікопротеїну.

4. Ривароксабан: стандартна доза 20 мг/добу має бути зменшена до 15 мг у пацієнтів із КК <50 мл/хв.

В осіб із порушенням ковтання НОАК можна застосовувати у вигляді розтовчених таблеток, зокрема через назогастральний зонд. Біодоступність апіксабану, едоксабану та ривароксабану при цьому не зменшується, якщо препарати не змішувати з їжею. Проте капсули дабігатрану не підходять для такого способу, оскільки після їхнього розкриття біодоступність лікарського засобу різко зростає.

Хронічна ІХС

Пацієнти із хронічними коронарними синдромами мають порівняно нижчий ризик серцево-судинних подій. Це дозволяє відтермінувати більшість діагностичних та інтервенційних процедур на період пандемії COVID-19.

Антиагрегантна і гіполіпідемічна терапія

Приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) було визначене як потенційний фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19. Вплив ацетилсаліцилової кислоти (АСК) є суперечливим. Проте в низьких кардіологічних дозах АСК чинить дуже обмежену проти-запальну дію.

ESC рекомендує продовжувати приймання АСК пацієнтам, яким вона показана для вторинної профілактики ССЗ.

Терапія статинами, за деякими попередніми даними, асоціювалася з кращими наслідками у госпіталізованих пацієнтів із грипом та пневмонією (некоронавірусною) (Fleming et al., 2010; Douglas et al. 2011). З іншого боку, повідомлялося про випадки тяжкого рабдоміолізу та підвищення активності печінкових ферментів у хворих на COVID-19, які приймали статини. В таких випадках може бути доцільним тимчасово припинити терапію статинами.

Хронічна серцева недостатність

ХСН корелює з похилим віком і значним тягарем коморбідних станів, тому ця категорія хворих особливо вразлива. Під час епідемії особам із ХСН рекомендовано ретельно дотримуватися запобіжних заходів (самоізоляція, соціальна дистанція, часте миття рук, перебування в громадських місцях у масці) через підвищений ризик несприятливого перебігу COVID-19 у разі інфікування.

Амбулаторним пацієнтам зі стабільним перебігом ХСН слід уникати візитів до клініки без критичної причини. Всю рекомендовану ESC терапію ХСН (β-блокатори, інгібітори АПФ/БРА, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів) варто продовжувати під час епідемії. Особи із ХСН, у яких розвинулося захворювання COVID-19, мають підвищений ризик дегідратації та небезпечної гіпотензії, тому можуть потребувати корекції доз базисної терапії.

Підготував **Сергій Романюк**

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

Місце комбінованої гіполіпідемічної терапії в лікуванні гіперхолестеринемії у хворих із високим серцево-судинним ризиком

Наприкінці квітня 2020 р. відбулася онлайн-конференція «Українська ліпідна школа». У межах заходу були розглянуті актуальні питання лікування гіперхолестеринемії, атеросклерозу й захворювань, що виникають як їхній наслідок. Актуальну тему щодо місця комбінованої гіполіпідемічної терапії в лікуванні гіперхолестеринемії у хворих із високим серцево-судинним ризиком представив старший науковий співробітник відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Вадим Юрійович Романов.

Доповідач відмітив необхідність визначення рівня загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) для виявлення пацієнтів із високим та дуже високим СС-ризиком. Головною метою лікування гіперхолестеринемії є зменшення вмісту ХС ЛПНЩ. Це пов'язано з тим, що на підставі результатів понад 200 різних клінічних досліджень, в які було включено близько 2 млн учасників, виявлено постійну прямо пропорційну залежність між абсолютним зниженням рівня ХС ЛПНЩ та ризиком розвитку атеросклеротичних захворювань.

Доведено, що зниження концентрації ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л асоційоване зі зменшенням імовірності виникнення великих СС-подій на 21-24%, загальної смертності — на 12%. На жаль, лише приблизно 27,1% хворих досягають рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, що є цільовим показником для пацієнтів із високим СС-ризиком, а для осіб із дуже високим він становить <1,4 ммоль/л згідно з настановою Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) щодо лікування дисліпідемій 2019 р. За неможливості досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ відповідно до наявного ступеня СС-ризiku в пацієнта рекомендоване зниження ХС ЛПНЩ на 50% від початкового значення.

На сьогодні монотерапія статинами лишається основою як у первинній, так і вторинній профілактиці атеросклеротичних СС-захворювань зі ступенем доказовості ІА. Розувастатин — інгібітор ГМГ-КоА-редуктази ІV генерації — статин із максимальною ліпідознижувальною активністю щодо ферменту ГМГ-КоА-редуктази.

В.Ю. Романов зауважив, що, мабуть, найвідомішим серед порівняльних досліджень ефективності статинів є рандомізоване випробування STELLAR, в якому оцінювали вплив різних доз розувастатину (10-80 мг/добу), аторвастатину (10-80 мг), симвастатину (10-80 мг) і правастатину (10-40 мг) на ліпідний профіль 2268 осіб із гіперхолестеринемією. При застосуванні стартової дози розувастатину 10 мг/добу середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ у хворих на гіперхолестеринемію складало 42-51%, тоді як при використанні

інших статинів подібний результат досягався за рахунок значного підвищення дози. У дослідженні VOYAGER вивчали ефект терапії статинами 8496 пацієнтів у чотирьох підгрупах: з атеросклеротичними СС-захворюваннями, гіперхолестеринемією, цукровим діабетом, високим ризиком СС-ускладнень $\geq 7,5$. В усіх групах розувастатин у дозі 40 мг порівняно з аторвастатином по 80 мг мав невеликі, але достовірні переваги.

Слід пам'ятати, що для всіх статинів працює так зване правило 6: кожне подвоєння дози додає до гіполіпідемічної активності препарату лише 6%. Тобто у разі підвищення дози аторвастатину та розувастатину від мінімальної до максимальної можна додатково отримати лише 18% гіполіпідемічної ефективності. З одного боку, це може призвести до підвищення вірогідності

виникнення побічних явищ, з іншого — до несприятливої реакції з боку пацієнта щодо приймання статинів у максимальних дозах і, як наслідок, зменшення комплаєнсу.

Одним із варіантів розв'язання проблеми щодо досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ відповідно до наявного ступеня СС-ризiku є призначення комбінованого гіполіпідемічного лікування, а саме додавання до статинотерапії інгібітора абсорбції ХС езетимібу. Комбіноване застосування статинів та езетимібу — яскравий приклад синергічної дії двох препаратів, направленої на різні ланки розвитку гіперхолестеринемії. Відомо, що на тлі приймання статинів відбувається пригнічення активності ГМГ-КоА-редуктази, що зумовлює низку послідовних реакцій, внаслідок яких спостерігаються зниження внутрішньоклітинного вмісту



В.Ю. Романов

ХС, компенсаторне підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів і, відповідно, прискорення катаболізму ХС ЛПНЩ.

За принципом зворотного зв'язку, якщо у клітинах знижується концентрація ХС, компенсаторно може зрости абсорбція ХС у кишечнику, який поступає з їжею або жовчними кислотами. Езетиміб накопичується в епітелії тонкого кишечника, де селективно пригнічує інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів. Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів — білок Niemann-Pick C1-Like 1, що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику. Препарат розповсюджується на щіткової смужці тонкої кишки, пригнічує абсорбцію ХС і таким чином зменшує доставку інтестинального ХС до печінки. Як наслідок, комбінація цих препаратів дозволяє знизити рівень ХС ЛПНЩ на 65% від початкового.

Лектор підкреслив, що в контексті ефективності гіполіпідемічної терапії у пацієнтів групи високого СС-ризiku, зумовленого супутніми хронічними захворюваннями, примітним стало дослідження SHARP тривалістю 2,5 року. За його результатами виявлено, що в осіб із гіперхолестеринемією і хронічною хворобою нирок (ХХН), які отримували комбінацію статинів та езетимібу, достовірно знижувався рівень ХС ЛПНЩ майже на 1,0 ммоль/л порівняно з таким у хворих контрольної групи. Призначене лікування додатково зменшувало СС-ризик на 17%.

На основі даних дослідження організація KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) внесла у свої рекомендації вказівку, що пацієнти віком >50 років із ХХН повинні отримувати статини, особи із ХХН III-IV ст. — з езетимібом за потреби. Також у європейській настанові щодо лікування дисліпідемій 2019 р. зазначено, що у пацієнтів із ХХН III-V ст.

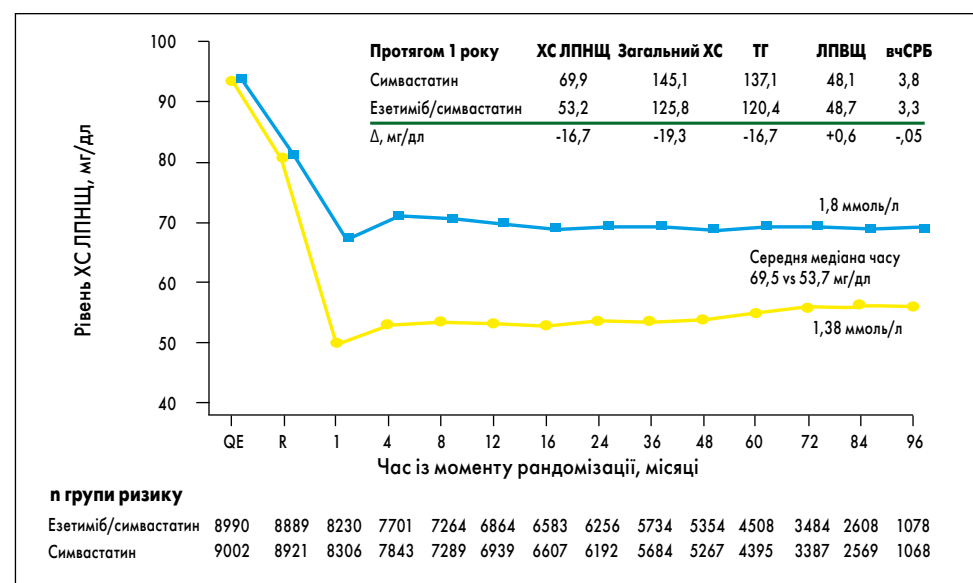


Рис. 1. Підвищення клінічної користі при лікуванні комбінацією езетимібу та симвастатину пацієнтів із ГКС: дослідження IMPROVE-IT

Примітки: ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності, ТГ — тригліцериди, вЧСРБ — високочутливий С-реактивний білок.

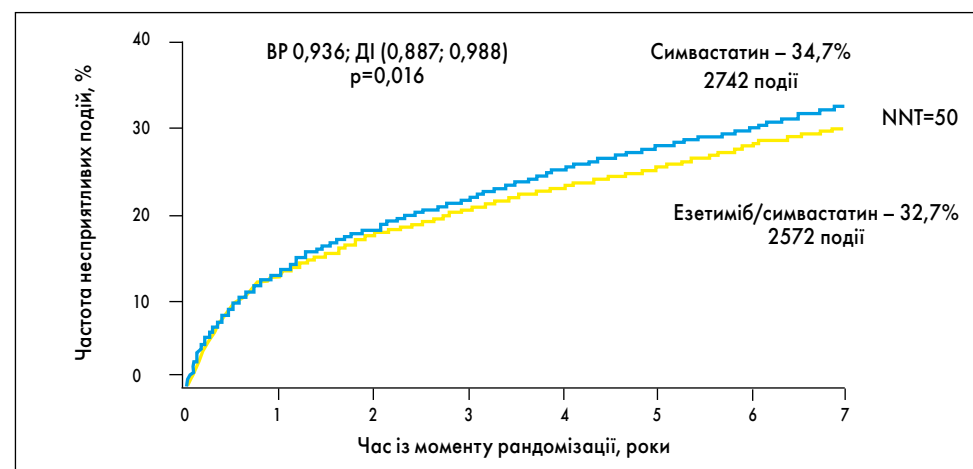


Рис. 2. Зниження частоти розвитку основних СС-подій при лікуванні комбінацією езетимібу та симвастатину пацієнтів із ГКС: дослідження IMPROVE-IT

Примітки: ВР — відносний ризик, ДІ — довірчий інтервал, NNT — середня кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для запобігання одного несприятливого наслідку.

та гіперхолестеринемією, які не перебувають на діалізі, рекомендоване застосування статинотерапії або її комбінації з езетимібом.

У своїй доповіді Вадим Юрійович також акцентував увагу на результатах дослідження PRECISE-IVUS, присвяченого оцінюванню впливу комбінованої гіполіпідемічної терапії езетимібом і аторвастатином на регрес атеросклеротичних бляшок із використанням методу внутрішньосудинного ультразвукового дослідження у хворих, яким виконували черезшкірні втручання на коронарних артеріях. Виявилося, що таке лікування сприяє зменшенню об'єму атеросклеротичних бляшок у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) на 2,3%, що значно перевершує результати подібних випробувань із застосуванням монотерапії статинами.

Отримані дані підтверджують гіпотезу про пряму залежність між регресом атеросклеротичної бляшки і низькою концентрацією ХС ЛПНЩ у хворих на ГКС. Отже, поєднане використання статинів і езетимібу може бути особливо ефективним підходом у веденні хворих із високим ризиком розвитку ускладнень, асоційованих з ішемічною хворобою серця (ІХС), наприклад, за наявності високої концентрації ХС ЛПНЩ, цукрового діабету, встановленого діагнозу СС-патології або сімейної гіперхолестеринемії.

Особливо доповідач відмітив результати випробування IMPROVE-IT, в яке було включено понад 18 тис. пацієнтів із 39 країн, що були клінічно стабільними у термін менш ніж 10 днів після ГКС (рис. 1). За словами одного із провідних дослідників К. Кеннона, в IMPROVE-IT було вперше продемонстроване збільшення клінічної користі при додаванні до статину (симвастатину) гіполіпідемічного препарату з іншим механізмом дії (езетимібу). На початку дослідження середній рівень ХС ЛПНЩ серед осіб із ГКС становив 2,46 ммоль/л в обох групах лікування. При використанні симвастатину в дозі 40 мг рівень ХС ЛПНЩ знизився до 1,81 ммоль/л через один рік. При додаванні езетимібу (10 мг) до симвастатину середній вміст ХС ЛПНЩ упродовж року зменшився ще більше: до 1,38 ммоль/л. Протягом семи років між двома видами терапії зберігалася значна різниця у досягнутих рівнях ХС ЛПНЩ.

На думку К. Кеннона в контексті отриманих результатів, «що нижче, тим краще». Так, додаткової клінічної вигоди було досягнуто у пацієнтів із показником ХС ЛПНЩ, значно меншим від рекомендованого порогового 1,8 ммоль/л. Додавання езетимібу до симвастатину на 25% додатково знижувало рівень ХС ЛПНЩ і на 6% — відносний ризик основних СС-ускладнень (рис. 2). У групі лікування симвастатином та езетимібом спостерігалася статистично

значуще зниження частоти таких несприятливих клінічних результатів, як смерть від СС-подій, тяжкі ускладнення ІХС (нелетальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, яка потребує госпіталізації, виконання ревазуляризації) або нефатальний інсульт (у 32,7 і 34,7% хворих відповідно; $p=0,016$).

Однак, незважаючи на сучасні рекомендації щодо активної тактики застосування статинотерапії, більшість хворих продовжують мати високий резидуальний ризик розвитку СС-ускладнень у майбутньому, що пов'язано також зі значною часткою пацієнтів, у яких лишається підвищений рівень ХС ЛПНЩ.

Це потребує втілення нових підходів до гіполіпідемічної терапії, зокрема використання комбінації статинів з езетимібом, особливо в осіб зі значущою вірогідністю появи СС-подій (цукровий діабет, ГКС, сімейна гіперхолестеринемія, ожиріння тощо).

На додаток, у світлі останніх європейських рекомендацій щодо лікування дисліпідемій 2019 р. спікер наголосив, що доцільно виділити два наступних положення:

1. Якщо неможливо досягти цільових значень ХС ЛПНЩ після призначення статинів у максимально переносимих дозах, рекомендовано застосовувати комбіновану терапію з езетимібом.

2. Якщо є порушена толерантність до статинів у різних дозах (навіть після заміни препарату).

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

Підготувала Іванна Садівська



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб

ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину

Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*

У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*

Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

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

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

Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі¹:

- ▶ У **81%** пацієнтів (42/52) **не було жодних серйозних побічних реакцій*** протягом інтервалу лікування
- ▶ **94%** пацієнтів (49/52) залишилися **живими** наприкінці періоду дослідження
- ▶ Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його **раніше** і з **меншим ураженням** нирок


Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

Склад: діюча речовина: агалсидаза бета допоміжні речовини: маніт (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. Показання. Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Протипоказання. Небезпечна для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змішувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. Особливості застосування. Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (r-haGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. Реакції, пов'язані з інфузіями. У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. Реакції гіперчутливості. Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. Застосування в період вагітності або годування груддю. Вагітність. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. Годування груддю. Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. Спосіб застосування та дози. Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. Дозування. Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. Передозування. Випадки передозування невідомі. Побічні реакції. До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникала хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактоїдних реакцій.

Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України № 2352 від 28.11.2019.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

¹ Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(5):353-358.

GZEA.FABR.18.02.0091(3)

11 травня 2020 року

Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation. Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a(1)

Хвороба Фабрі під масками гіпертрофії міокарда, кардіоміопатії та ниркової недостатності

У межах онлайн-вебінару «Орфанні захворювання. Хвороба Фабрі – як надати шанс пацієнту», організованого за підтримки ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», доступно й ґрунтовно було надано сучасну інформацію про основні клінічні прояви та детально розкрито питання забезпечення діагностики й лікування хвороби Фабрі (ХФ) із погляду кардіолога. Своєю думкою із цього приводу поділився завідувач відділу ішемічної хвороби серця і метаболічних порушень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), старший науковий співробітник, д. мед. н. Сергій Андрійович Серік.



С.А. Серік

С.А. Серік у своїй доповіді приділив увагу хворобі накопичення глікосфінголіпідів, що вперше було описано 1898 р. Йоганесеном Фабрі (Німеччина) та Вільямом Андерсоном (Велика Британія) незалежно один від одного (Desnick et al., 2001). Виникнення захворювання зумовлене генною мутацією на довгому плечі Х-хромосоми, в локусі Xq22.1, що викликає дефіцит α -галактозидази А (α -GLA) і накопичення субстрату – нейтральних глікосфінголіпідів, головним чином – глоботріаозилцерамідів (GL-3). Тип успадкування – Х-зчеплений рецесивний із неповною пенетрантністю у жінок, для чоловіків же характерна класична форма патології.

Жіночий фенотип ХФ із безсимптомним або легким перебігом пояснюється феноменом інактивації Х-хромосом (лайонізацією) – процесом, у ході якого інактивується одна з двох копій Х-хромосом, представлених у клітинах. Кожен орган в організмі жінки має свій власний патерн інактивації Х-хромосоми. У жінки з дефектним геном в одному органі здатні експресуватися 60% її здорових Х-хромосом, тоді як в іншому – працювати тільки на 30%. Симптоми ХФ можуть мати місце у 70% гетерозиготних жінок. Іноді прояви бувають такими ж тяжкими, як у чоловіків (Pinto et al., 2010).

За даними реєстру пацієнтів із ХФ у США, поширеність хвороби становить від 1:40 тис. до 1:60 тис. серед чоловіків та 1:20 тис. – серед жінок. Цей показник варіює у різних країнах. Наприклад, в Австралії поширеність ХФ у загальній популяції складає 1:117 тис., у Норвегії 3-поміж чоловіків – 1:17 тис. За деякими даними частота серед чоловіків може досягати 1:1600 – 1:3100. Так, результати скринінгу понад 110 тис. новонароджених у Тайвані виявили зниження активності α -GAL та характерні мутації з частотою 1:2400. У хлопчиків частота мутації IVS4+919G^A, що викликає кардіальний варіант ХФ, була 1:1600. Подібний скринінг близько 37 тис. новонароджених хлопчиків провели в Італії, частота дефіциту α -GAL досягала 1:3100, у більшості випадків (11:1) відзначалися мутації, асоційовані з пізнім, а не «класичним» (дебют у дитячому віці) фенотипом захворювання (Germain, 2010; Hsu, Niu, 2017; Wasserstein et al., 2018; Colon et al., 2017; Lu et al., 2018).

Патогенез ХФ полягає у прояві мутації у вигляді дефіциту GLA, що призводить до накопичення GL-3 у різних функціональних клітинах органів, як-то ендотеліоцити (кровоносні судини), подоцити (нирки), нейрони (ганглії вегетативної нервової системи), кардіоміоцити, провідна система (серце), потові залози (шкіра) (Masson et al., 2004).

Клінічні прояви ХФ, за словами С.А. Серіка, включають:

- Кардіальні симптоми (Schiffmann et al., 2009; Kampmann et al., 2002; Linhart et al., 2002):
 - аритмії (фібриляція передсердь, шлуночкові тахікардії);
 - атріовентрикулярні (АВ) блокади;
 - вкорочення інтервалу Р-Р;
 - дисфункція клапанів (недостатність мітрального й аортального);
 - гіпертрофія міокарда (ГМ) лівого шлуночка (ЛШ);
 - зниження толерантності до фізичного навантаження;
 - розширення кореня аорти;
 - стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ);
 - серцева недостатність (СН);
 - раптова смерть.
- Нефрологічні ускладнення:
 - протеїнурія;
 - зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ);
 - хронічна ниркова недостатність.
- Периферична невропатія, що проявляється:
 - хронічним болем;
 - больовими кризами;
 - парестезіями;
 - порушенням чутливості.
- Порушення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжується:
 - спастичним болем;
 - діареєю;
 - метеоризмом;
 - нудотою.
- Дерматологічні прояви (Eng et al., 2006):

- ангіокератома;
- гіпогідроз (сухість шкіри, непереносимість спеки, холоду та фізичних навантажень).

Так, типовим вважається невропатичний біль у кінцівках (акропарестезії), що є проявом невропатії дрібних волокон Фабрі та, відповідно, відображенням дисфункції нейронів маломієлінізованих і немієлінізованих нервових волокон. Цей пекучий або інтенсивний біль у кистях, стопах виникає у відповідь на невелике больове подразнення чи підвищення температури навколишнього середовища, особливо як реакція на теплу і гарячу воду. Може супроводжуватись парестезіями – болісними відчуттями поколювання чи повзання мурашок у кінцівках (Tavee et al., 2009).

Крім постійного, хронічного невропатичного болю і акропарестезій для ХФ характерні больові кризи. Кризи Фабрі виникають епізодично при зміні погоди, лихоманці, фізичному навантаженні, стресі й після приймання алкоголю. Біль стає інтенсивнішим і набуває нестерпного характеру. Може тривати від декількох хвилин до декількох тижнів та не минає на тлі введення наркотичних анальгетиків. Кризи часто супроводжуються субфебрильною лихоманкою та підвищенням швидкості осідання еритроцитів, що нерідко призводить до встановлення помилкових діагнозів: ревматоїдного артриту, ревматичної лихоманки, артритів, еритроміалгії, синдрому Рейно або «хвороби росту».

Дисфункція вегетативної нервової системи, що також є проявом невропатії тонких волокон, призводить до (Cable et al., 1982):

- порушення моторики ШКТ (постпрандіальний спастичний біль та здуття живота, діарея, що виникає періодично, відчуття швидкого насичення, нудота, блювання, втрата маси тіла);
- гіпогідроз, ангідроз;
- порушення продукції слини;
- порушення цереброваскулярного кровотоку;
- зниження ортостатичного серцево-судинного контролю.

Ангіокератоми – червонуваті, з фіолетовим відтінком точкові висипання на шкірі до 5 мм у діаметрі, що не бліднуть при натисканні,

Табл. 1. Клінічні прояви ХФ залежно від віку	
Вік	Прояви
Діти та підлітки	Акропарестезії
<16 років	Ангіокератоми Ураження органу зору, особливо помутніння рогівки Порушення слуху Гіпогідроз, ангідроз Неспецифічні порушення функції кишечника Стомлюваність
17-30 років	Більш поширені ангіокератоми Протеїнурія, ліпідурія, гематурія Набряки Лихоманка Гіпо- та ангідроз Лімфаденопатія Чутливість до тепла Діарея та біль у животі
>30 років	Ураження серця Інсульт або транзиторна ішемічна атака
Примітка: Адаптовано за С.М. Eng et al., 2006.	

Табл. 2. Причини смерті пацієнтів із ХФ				
Причина смерті	Чоловіки		Жінки	
	% смертей	вік	% смертей	вік
Серцево-судинна	40,0	55,5	41,7	66,0
Невідома	25,3	53,8	16,7	56,0
Цереброваскулярна	9,3	49,3	8,3	56,7
Ниркова	8,0	55,5	8,3	74,3
Інфекційна	6,7	42,2	0	–
Шлунково-кишкова	4,0	44,9	0	–
Онкологічна	2,7	61,1	25,0	63,3
Респіраторна	1,3	71,5	0	–
Суїцидальна	1,3	31,3	0	–
Інші	1,3	47,9	0	–
Примітка: Адаптовано за S. Waldek et al., 2009.				

розташовуються від пупка до області стегна, зустрічаються у 66% пацієнтів чоловічої статі та у 36% жінок із ХФ. Окрім того, ймовірна поява телеангіоектазій, які розташовуються на ділянках шкіри, що зазнають сонячного впливу – обличчя та шиї.

Специфічним симптомом ХФ також є помутніння рогівки (воронкоподібна кератопатія). Можливі формування задньої субкапсулярної катаракти й ураження судин сітківки та рогівки.

Оскільки на кожному етапі життя пацієнта клінічні прояви ХФ мають специфічні особливості, спікер надав інформацію про вікові відмінності симптомів (табл. 1).

Прогресування ХФ є наслідком поступового накопичення GL-3. На початковому етапі, коли відбувається дебют ранніх симптомів (до 20 років), воно є незначним, однак у віці 20-40 років виразність клінічних проявів наростає, відображає незворотне поліорганне ураження відкладеним GL-3 та як кінцевий наслідок – передчасну смерть у віці 45-60 років (Eng et al., 2006).

У дослідженні S. Waldek et al. (2009) у 2848 хворих на ХФ із 39 країн було проаналізовано тривалість життя згідно зі статевію ознакою. Виявлено, що захворювання скорочує життя на 15 років у чоловіків та на 5 років у жінок, а кількість смертей починає зростати з 35 та 50 років відповідно. Головною причиною смерті (40%) як у чоловіків, так і жінок є ураження серця, менш ніж 10% у структурі смертності займають цереброваскулярні ускладнення і ниркова недостатність (табл. 2).

Як зауважив С.А. Серік, виділяють дві форми ХФ:

1. Класична: низька або нульова активність α -GAL <1% від норми; характеризується дебютом у дитячому або підлітковому віці та поліорганним ураженням.

2. Атипова: залишкова активність α -GAL (2-30% від норми), GL-3 може накопичуватись у капілярах дрібних кровоносних судин; характеризується пізнім дебютом з ізольованим ураженням одного органу – нирок, головного мозку, серця.

При нирковій формі ХФ накопичення GL-3 в ендотелії судин, дощитках, мезангіальних клітинах призводить до прогресуючого гломерулосклерозу, тубулярної атрофії, інтерстиціального фіброзу. Перші симптоми нефропатії Фабрі – мікроальбумінурія, протеїнурія. Пізніше починається наростаюче зниження швидкості клубочкової фільтрації та розвивається термінальна ниркова недостатність (Thuberg et al., 2002).

Що стосується уражень ЦНС, то для ХФ властивий високий ризик розвитку транзиторних ішемічних атак, ішемічних та геморагічних інсультів. У 50% перенесений інсульт є дебютом ХФ. У більшості хворих інсульт розвивається у віці від 20 до 50 років, зокрема у кожного п'ятого з них – до 30 років. Частота інсульту складає 6,9% у чоловіків і 4,3% у жінок. Геморагічний інсульт у чоловіків зустрічається частіше, ніж у жінок. У 2/3 пацієнтів інсульт є наслідком атипового перебігу хвороби з ізольованим ураженням головного мозку.

Одним із фатальних наслідків прогресування ХФ є ураження серця, що може бути її єдиним проявом. Патолофізіологія у даному випадку полягає в накопиченні GL-3 у кардіоміоцитах, ендотелії судин, фібробластах клапанів, провідній тканині, що призводить до ГМЛШ, апоптозу/некрозу, запалення, міокардіального фіброзу, ішемії міокарда з розвитком діастолічної, систолічної дисфункції, скорочення інтервалу PQ, аритмій, хронотропної неспроможності та проявляється насамкінець СН, стенокардією, гострим коронарним синдромом, синкопе та раптовою смертю (Hagege et al., 2019).

Patel et al. (2015) вивчали кардіальні події у 207 пацієнтів (47% чоловіків, середній вік – 44 роки) із ХФ протягом семи років. У 58 хворих (28%) виявлено мутації, асоційовані переважно з кардіальним фенотипом. У 21 пацієнта (10%) розвинулася виразна СН (≥ 3 функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця), у 13 (6%) – фібриляція передсердь, у 13 (6%) було встановлено штучний водій ритму для корекції брадикардії, семеро (3%) померли внаслідок кардіологічної патології. Розвиток кардіальних подій не асоціювався з наявністю кардіогенетичних варіантів – первинний (комбінована точка) та вторинний результати були однаковими в осіб із кардіальним та класичним генетичними варіантами.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Нешодавній систематичний огляд 13 досліджень за участю 4185 пацієнтів із ХФ за період 1,2-10 років свідчить, що 75% від загальної кількості смертей (8,3%) є наслідком кардіальної патології, 62% від усіх летальних випадків асоційовані з раптовою серцевою смертю. Факторами ризику раптової смерті були вік, чоловіча стать, ГМЛШ, нестійка шлуночкова тахікардія (Baig et al., 2018).

Аналіз даних реєстру ХФ продемонстрував ураження серця у 13,9% жінок та 19,3% чоловіків. Серед симптомів найчастіше зустрічалися ГМЛШ та аритмії (табл. 3). Середній вік 1-го клінічного прояву становив 42 роки у чоловіків і 48 років у жінок.

Відповідно до результатів аналізу іншого реєстру – Fabry Outcome Survey – в країнах Західної Європи ГМЛШ за даними ехокардіографії виявляли у 53% чоловіків і 33% жінок із ХФ. Розвиток клінічних проявів ураження серця при ХФ корелював із наявністю ГМЛШ (Linhart et al., 2007). За результатами обстеження 714 пацієнтів із ХФ встановлено, що:

- будь-який кардіальний симптом виявлявся у 89,9% у пацієнтів із ГМЛШ і 50,8% – без ГМЛШ;
- задишка/СН – у 58,8 та 19,9% відповідно;
- стенокардія – у 49,6 та 24,9% відповідно;
- аритмія – у 52,9 та 26,0% відповідно;
- ураження клапанів – у 30,3 та 18,2% відповідно.

Отже, найбільш характерною ознакою ураження серця при ХФ є ГМЛШ, яка може бути виявлена за допомогою ЕКГ, ехокардіографії, магнітно-резонансної томографії (МРТ). МРТ серця з пізнім контрастуванням гадолінієм дозволяє виявити фіброз міокарда, що особливо важливо для жінок із ХФ, в яких часто розвивається

Табл. 3. Аналіз реєстру пацієнтів із ХФ на наявність кардіологічного ураження				
Кардіологічні прояви	Чоловіки		Жінки	
	поширеність, %	вік дебюту прояву	поширеність, %	вік дебюту прояву
Будь-які кардіологічні явища	19,3	–	13,9	–
ІМ	2,4	46	1,7	55
Хірургічні втручання	7,7	46	4,7	53,5
Аритмія	11,3	40,5	7,1	47
Стенокардія	3,4	43	4,3	45
СН	3,8	45	2,9	54
ГМЛШ	21,6	42	18,2	51

Примітка: Адаптовано за W.R. Wilcox et al., 2008.

фіброз у задньобоковій стінці за відсутності ГМЛШ, і МРТ є єдиною можливістю виявити кардіоміопатію Фабрі. Холтеровське моніторування ЕКГ упродовж 48 годин дозволяє виявити скорочення інтервалу PR, АВ-блокаду, зниження варіабельності серцевого ритму, аритмії. Щодо лабораторних показників, при обстеженні пацієнтів із ХФ можуть привертнути увагу зниження ШКФ, протеїнурія, підвищення високочутливого тропоніну (Hagege et al., 2019).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2014) із діагностики та ведення пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією ХФ розглядається як один із найчастіших спадкових метаболічних розладів, що спричиняють розвиток гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП). Вважається, що на ХФ припадає 0,5-1,0% випадків ГКМП серед осіб старше 35-40 років. Водночас метааналіз 20 досліджень зі скринінгом ХФ свідчить, що ХФ може бути причиною ГКМП у більшій кількості випадків – 0,9-3,9% чоловіків та 1,1-11,8% жінок (Mehta et al., 2006). Поширеність ХФ залежить

від віку дебюту ГКМП: у чоловіків вона становить 6,3% при ГКМП, діагностованій у віці >40 років, та 1,4% при ГКМП, виявленій у віці <40 років; у жінок із пізно встановленим діагнозом ГКМП (середній вік – 50 років) поширеність ХФ досягає 12% (Wilcox et al., 2008).

Відповідно до рекомендацій, у дорослих ГКМП діагностується при збільшенні товщини стінки ЛШ ≥ 15 мм одного або більше сегментів міокарда ЛШ. Але також зазначається, що генетичні захворювання (до яких відноситься і ХФ) можуть проявлятися меншою виразністю потовщення стінки (13-14 мм), і в цих випадках діагноз ГКМП потребує вивчення додаткового матеріалу, зокрема сімейного анамнезу, екстракардіальних симптомів і особливостей, порушень на ЕКГ, проведення лабораторних досліджень і мультимодальної візуалізації серця.

Незважаючи на вказані вище специфічні ознаки та частий дебют ХФ у дитячому віці, діагноз встановлюється пізно (у віці 20-30 років і старше). У значної частини пацієнтів захворювання лишається недиагностованим через брак обізнаності та низьку настороженість

Ферментозамісна терапія хвороби Фабрі: нові дані щодо ефективності різних дозувань

Мета дослідження

Оцінити клінічну стабільність та безпеку після переведення пацієнтів з агалсидози бета в дозуванні 11 мг/кг/2 тижні на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні, а також результати після зворотного переходу на агалсидазу бета в дозуванні 1 мг/кг/2 тижні.

Дизайн дослідження

У процесі проспективного обсерваційного дослідження 112 пацієнтів (43 з яких були жіночої статі), що були стабільними на агалсидазі бета 1 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців, у нерандомізованому порядку розподілили на три групи; спостереження проводили протягом 53 (діапазон – 38-57) місяців (рис. 1):

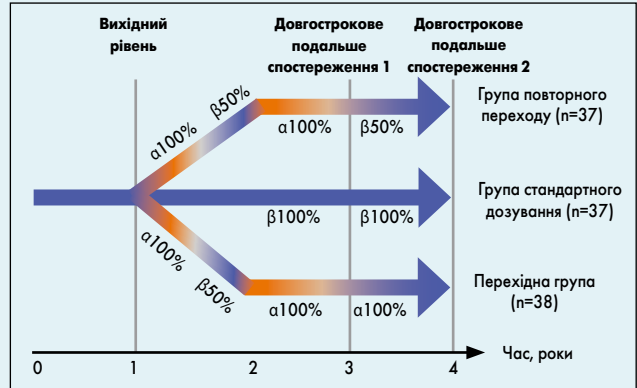


Рис. 1. Дизайн дослідження: розподіл за групами та періоди спостереження
Примітки: Помаранчеві стрілки: пацієнти, які отримували агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні; бірюзові стрілки: пацієнти, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні.

- група стандартного дозування: 37 хворих продовжували отримувати агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні;
- перехідна група: 38 пацієнтів отримували знижену дозу агалсидози бета і згодом переходили на агалсидазу альфа в дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні або одразу ж – на агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні і лишалися на агалсидазі альфа 0,2 мг/кг/2 тижні;
- група повторного переходу: 37 хворих знову переводили на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні після того, як вони отримували агалсидазу альфа по 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців.

Середня тривалість терапії агалсидазою бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні до включення пацієнта в дослідження становила в середньому 31 (12-60) місяць. Дані хворого за попередній період використовували як контрольні, що давало можливість проаналізувати індивідуальні наслідки зміни лікування.

Вихідні характеристики

Пацієнти, які продовжували отримувати агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні протягом усього дослідження, мали тяжчі ураження, ніж у перехідній групі та групі повторного переходу:

- достовірно більше хворих чоловічої статі, у яких була нижча активність α -галактозидази А (GLA) порівняно з іншими групами (обидва $p < 0,05$);
- частіші симптоми, пов'язані з хворобою Фабрі (такі як ангіоцератоми, діарея, гіпогідроз та напади болю, асоційованого з хворобою Фабрі), порівняно з пацієнтами перехідної групи ($p < 0,05$);
- більша кількість балів за шкалою Майнца для оцінки ступеня тяжкості захворювання (MSSI) порівняно з пацієнтами групи повторного переходу ($p < 0,05$).

Ключові результати

Функція нирок

У пацієнтів групи повторного переходу на агалсидазу бета в дозуванні 1 мг/кг/2 тижні спостерігалася зменшення значень рШКФ ($p < 0,05$). Щорічне зниження показників рШКФ від періоду подальшого спостереження 1 (ППС-1) до періоду подальшого спостереження 2 (ППС-2) становило $-4,6$ мл/хв/1,73 м² у перехідній групі порівняно з $-2,2$ мл/хв/1,73 м² у групі повторного переходу. У хворих, які отримували стандартне дозування, рівень рШКФ лишався стабільним протягом усього періоду подальшого спостереження (рис. 2).

Гастроінтестинальні симптоми

Повторний перехід на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні приводив до значного зниження частоти випадків діареї ($p < 0,05$). У пацієнтів перехідної групи частіше повідомлялося про діарею під час першого довгострокового періоду подальшого спостереження ($p < 0,05$). У хворих, які отримували регулярні дози, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту залишалися стабільними протягом усього періоду подальшого спостереження.

Lyso-GL-3

У групі повторного переходу на агалсидазу бета 1 мг/кг/2 тижні спостерігалася значне зниження рівнів глоботріазилсфінгозину

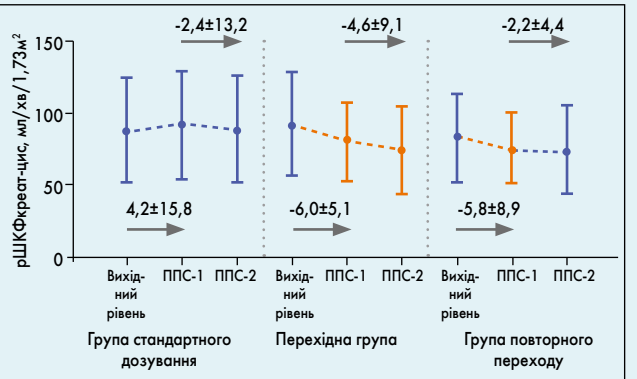


Рис. 2. Вплив лікування на функцію нирок у досліджуваних пацієнтів
Примітки: Помаранчеві лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців. Бірюзові лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців. Значення представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення; * $p < 0,05$.

(Lyso-GL-3); $p < 0,05$ (рис. 3). Рівні Lyso-GL-3 лишалися стабільними між ППС-1 і ППС-2 у групі стандартного дозування та перехідній. У пацієнтів перехідної групи відзначалися найвищі значення Lyso-GL-3 під час ППС-1 ($p < 0,05$, порівняно з групами стандартного дозування і повторного переходу).

Безпека

Повторний перехід на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні добре переносився і не призводив до клінічно значущих інфузійних побічних реакцій. У трьох (8%) пацієнтів групи повторного переходу спостерігалися незначні інфузійні реакції (несуттєве підвищення температури тіла і надмірна стомлюваність).

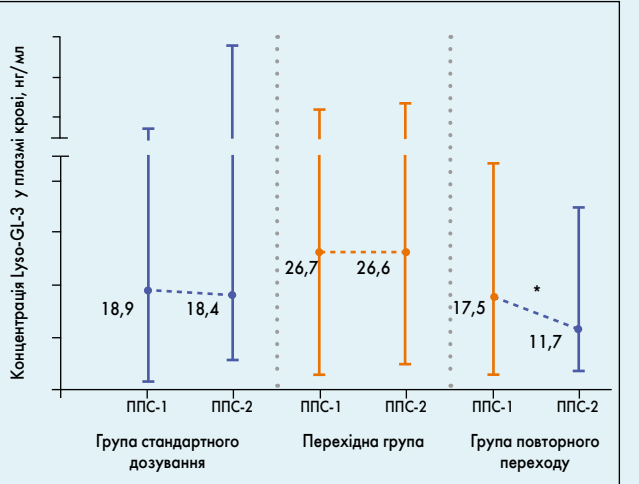


Рис. 3. Вплив лікування на показник Lyso-GL-3 у досліджуваних пацієнтів

Примітки: Помаранчеві лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу альфа у дозуванні 0,2 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців; бірюзові лінії: пацієнти, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні протягом щонайменше 12 місяців.

Значення представлені як медіани (квартилі); * $p < 0,05$. Вихідні показники Lyso-GL-3 були невідомі для всіх учасників дослідження.

Висновки

Повторний перехід на агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні мав позитивний вплив на функцію нирок, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту та рівні Lyso-GL-3. У пацієнтів, які були повторно переведені на агалсидазу бета в дозуванні 1 мг/кг/2 тижні, спостерігалися:

- уповільнення погіршення функції нирок;
 - статистично значуще зниження частоти випадків діареї;
 - статистично значуще зменшення рівнів Lyso-GL-3 у плазмі крові.
- Хворі перехідної групи мали постійне зниження рівнів рШКФ і частіше повідомляли про діарею. У пацієнтів, які отримували агалсидазу бета у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні, частота випадків діареї, бали за MSSI та показники функції нирок залишалися стабільними.

Адаптовано за J. Kramer et al., 2017; doi: 10.1093/ndt/gfx319.

лікарів, насамперед кардіологів, нефрологів та неврологів. За даними реєстру Фабрі у США, до встановлення діагнозу пацієнти відвідують дев'ятьох фахівців, час від появи перших симптомів до його визначення може становити до 15 років (Patel, 2011).

Згідно з даними С.М. Eng et al. (2006), пацієнтам із ХФ виставляються різноманітні хибні діагнози: ревматоїдний артрит, ревматична лихоманка, фіброміалгія, синдром хронічної втоми, розсіяний склероз, хронічна демієлінізуюча поліневропатія, невроз, симуляція, синдром Рейно, кардит, автоімунна хвороба, захворювання сполучної тканини, системний червоний вовчак, гострий апендицит, петехії, вівчачові ангіокератоми, васкуліт, невралгія, зловживання лікарськими засобами.

Сергій Андрійович рекомендує запідозрити ХФ за наявності хоча б однієї ознаки з перелічених (Mauer et al., 2018):

1. Періодичні епізоди печучого болю в кінцівках.
2. Шкірні прояви ураження судин (ангіокератоми).
3. Зниження потовиділення (гіпо- та ангідроз).
4. Характерне помутніння рогівки.
5. Постпрандіальний біль у животі, нудота та/або діарея невідомого генезу в молодому віці.
6. ГМЛШ (≥ 13 мм) або гіпертрофічна кардіоміопатія невідомої етіології, особливо у молодих людей.
7. Аритмії невідомої етіології, особливо в молодих пацієнтів.
8. Інсульт невідомої етіології в будь-якому віці.
9. Хронічна хвороба нирок та/або протеїнурія невідомого генезу.
10. Випадково виявлені множинні кисти ниркового синуса.

У разі підозри на ХФ для підтвердження діагнозу необхідно визначити ферментну активність α -GLA у плазмі, лейкоцитах, сухих плямах крові (DBS) та провести молекулярно-генетичний аналіз.

Вимірювання активності α -GLA та її відповідне зниження або повна відсутність є золотим стандартом діагностики ХФ у чоловіків. У жінок нормальні показники рівня активності α -GLA не виключають наявності ХФ через особливості інактивації X-хромосоми. Для підтвердження діагнозу необхідне проведення молекулярно-генетичного аналізу (секвенування ДНК, виявлення мутації гену GLA). Остаточне встановлення діагнозу в одного пацієнта дозволяє виявити у середньому п'ять хворих на ХФ у цій же родині. Істотну роль відіграють збирання сімейного анамнезу та складання генеалогічного древа (Laney et al., 2008).

Простим та доступним методом діагностики є скринінг за методом DBS. Карти для забору біоматеріалу та лабораторну діагностику надає ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Для пацієнтів обстеження абсолютно безкоштовне. Ферментна діагностика проводиться в Метаболічній лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія) або в лабораторії Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Підставою для остаточного встановлення діагнозу і призначення лікування є виключно

Табл. 4. Скринінг у групах пацієнтів високого ризику		
Група	Частота ХФ	
	чоловіки, %	жінки, %
Діаліз	0,33	0,1
Трансплантація нирки	0,38	0
Гіпертрофія ЛШ	0,9-3,9	1,1-11,8
Ранній інсульт	4,2	2,1

Примітка: Адаптовано за G.E. Linthorst et al., 2010.

Табл. 5. Показники ТЗСЛШ і ТМШП з огляду на вік досліджуваних пацієнтів				
вік на початок лікування	ТЗСЛШ		ТМШП	
	сер. нахил кривої	p	сер. нахил кривої	p
<30 років (n=26)	+0,05 мм/рік	0,515	-0,02 мм/рік	0,725
≥ 30 років і <40 років (n=13)	+0,07 мм/рік	0,494	+0,17 мм/рік	0,049
≥ 40 років (n=11)	+0,30 мм/рік	0,013	+0,23 мм/рік	0,028

Примітки: ТЗСЛШ – товщина задньої стінки ЛШ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки.

генетичне обстеження, яке виконують (після виявлення зниження активності ферменту) в лабораторії ARCHIMED Life Science GmbH Laboratories (Австрія).

Лектор наголосив на тому, що своєчасний діагноз може врятувати життя хворого. Значна кількість пацієнтів високого ризику з однією із провідних клінічних ознак ХФ може бути ідентифікована за допомогою скринінгу з використанням ферментодіагностики (табл. 4).

Покращення прогнозу в пацієнтів із ХФ стало можливим з 2001 р., коли для специфічного патогенетичного лікування почали успішно застосовувати замісну терапію рекомбінантними препаратами α -GLA. Оптимальне лікування ХФ включає в себе як патогенетичну терапію, так і симптоматичні методи й лікарські засоби (знеболювальні препарати, гіпотензивна терапія, діаліз, трансплантація нирок, антидепресанти, лікування серцево-судинних ускладнень відповідно до існуючих стандартів). Раннє встановлення діагнозу та початок патогенетичної терапії принципові, оскільки накопичення GL-3 починається з періоду внутрішньоутробного розвитку, а множинне ураження тканин та органів має прогресуючий характер та може бути незворотним (Eng et al., 2008).

Рекомбінантна людська агалсидаза бета (препарат Фабразим[®], Sanofi Genzyme) продукується лінією клітин яєчника китайського хом'яка (амінокислотна та нуклеотидна послідовність ідентична натуральній формі α -GLA) та вводиться з розрахунку 1 мг/кг в/в кожні два тижні з максимальною швидкістю інфузії 0,25 мг/хв. Терапевтичної мети вдається досягти завдяки:

- підвищенню кліренсу GL-3 із ключових місць накопичення;
- стабілізації функції нирок;
- регресії ГМЛШ, покращенню функції міокарда;
- зменшенню больового синдрому;
- поліпшенню якості життя.

Лікування препаратом Фабразим[®] у дозі 1 мг/кг/2 тижні протягом періоду з медіаною тривалості 10 років зумовлювало сприятливіші наслідки з боку серця у тих пацієнтів, які почали його у більш ранньому віці (Germain et al., 2015). Під час цього випробування вивчали віддалені наслідки терапії у 52 з 58 осіб із класичною формою ХФ. Були використані дані, отримані впродовж дослідження агалсидази бета III фази, 54-місячного розширеного клінічного випробування та реєстру ХФ.

Пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від ступеня ураження нирок на вихідному рівні. Медіана періоду спостереження становила 10 років для загальної групи учасників дослідження (n=52). Загалом протягом 10-річного (медіана) періоду лікування не спостерігалось статистично значущого зростання середніх показників товщини задньої стінки ЛШ і товщини міжшлуночкової перетинки (табл. 5). Проте хворі молодшого віку мали сприятливішу відповідь на терапію з боку серця (Germain et al., 2015).

Результати досліджень продемонстрували, що пацієнти, які почали лікування у більш ранньому віці або до розвитку фіброзу, який можливо виявити, отримували найкращий ефект від лікування препаратом Фабразим[®] у дозуванні 1 мг/кг/2 тижні.

До ризиків застосування агалсидази бета можна віднести формування антитіл протягом трьох місяців після початку терапії, у 50% пацієнтів з антитілами розвиваються асоційовані з інфузією реакції, зокрема озноб та гарячка. Однак згодом титр антитіл перестає наростати, знижується чи зникає повністю. У невеликої частки хворих розвиваються реакції гіперчутливості. До того ж препарат не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (Weidemann et al., 2009).

Таким чином, ХФ – життєзагрозливий стан із прогресуючим мультиорганним ураженням, що зустрічається як у чоловіків, так і жінок. Ранні діагностика й початок патогенетичної терапії є критичними для досягнення лікувальних цілей, уповільнення прогресування хвороби, зниження ризику явищ, що становлять загрозу для життя. На сьогодні у нашій країні ХФ безкоштовно діагностується за допомогою вимірювання ферментативної активності й генотипування та може ефективно лікуватися препаратом ФЗТ, що став доступним завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme та державній програмі. Активне проведення скринінгу й виявлення пацієнтів із ХФ є важливою, перспективною та ефективною стратегією, якої мають дотримуватись лікарі практично всіх спеціальностей.

Підготувала **Маргарита Марчук**



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Генерала Шаповала, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?

Нестероїдні протизапальні препарати — ефективність чи безпека?

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) — один із найпоширеніших класів лікарських засобів у світі, які щодня приймають близько 30 млн осіб. Орієнтовно третина пацієнтів купляють дані препарати без рецепта та застосовують як самолікування без належного нагляду клініцистів. Ці факти спонукали групу вчених К. Kyeremateng et al. додатково дослідити докази щодо ризику виникнення побічних реакцій (ПР), асоційованих із прийманням безрецептурних НПЗП. У метааналізі восьми багаторазових короткочасних рандомізованих контрольованих досліджень вони вивчали профіль безпеки напроксену порівняно із плацебо, ібупрофеном та ацетамінофеном. Пропонуємо до вашої уваги стислий огляд даної роботи, результати якої опубліковані у виданні Current Medical Research and Opinion (2019; Vol. 35 (10): 1671-1676).

Більшість поширених НПЗП є неспецифічними інгібіторами синтезу простагландинів. Вони гальмують ферменти циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), що бере участь у процесах запалення та розвитку болювого синдрому, а також ЦОГ-1, який задіяний у захисті слизової оболонки шлунку та агрегації тромбоцитів. Отже, часто ПР внаслідок застосування НПЗП пов'язані саме із впливом на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), особливо за умови частого приймання, високих доз та тривалого лікування (Lanza et al., 2009; Castellsague et al., 2012; Henry, McGettigan, 2003). Проте, незважаючи на те що більшість препаратів вказаної групи, які відпускають за рецептом, призначають короткими курсами та у нижчих дозах, повідомляється про потенційне зростання ризику виникнення ПР із боку ШКТ (Duong et al., 2014; Goldstein, Cryer, 2015; Brune, 2007).

Особливо обережно слід ставитися до призначення НПЗП літнім хворим. Відповідно до статистичних даних, 10-40% осіб після 65 років щодня застосовують

безрецептурні НПЗП (Conaghan, 2012). Такі пацієнти сприйнятливіші до НПЗП-асоційованих ПР через фізіологічні зміни, що відбуваються з віком, зокрема порушення розподілу й метаболізму лікарських засобів, зниження ниркової елімінації тощо (Durrance, 2003). Крім того, більшість хворих похилого віку приймають інші препарати, які можуть додатково підвищувати ризик виникнення ПР, наприклад, із боку ШКТ, серцево-судинної (СС) системи, нирок, печінки (Moore et al., 2015; Barkin et al., 2010; NICE, 2015; Smith, 1989). Тому важливо, аби медичні працівники мали якнайбільше даних щодо профілю безпеки тих чи інших представників класу НПЗП.

Напроксен застосовують для зняття болю і запалення при різних гострих і хронічних станах. У декількох метааналізах вказано, що напроксен має сприятливіший профіль безпеки порівняно із плацебо (Bansal et al., 2001; Derry et al., 2009). Ризик розвитку шлунково-кишкових ПР, асоційованих із його прийманням, класифікується як проміжний (Henry et al., 1996; NICE, 2015).

Мета метааналізу досліджень К. Kyeremateng et al. (2019) полягала у кількісному визначенні частоти ПР, зафіксованих при застосуванні напроксену в дозах, у яких препарат відпускається без рецепта (750-1100 мг/добу).

Матеріали дослідження

У роботі було узагальнено дані восьми багаторазових короткочасних (7-10 днів) рандомізованих контрольованих випробувань, що були проведені між 1992 і 2015 рр. у Канаді та США. Два являли собою відкриті контрольовані дослідження I фази за участю здорових добровольців (n=138), ще два — подвійні засліплені плацебо- та активно контрольовані випробування III фази, що включали осіб із гострими розтягненнями гомілковоступневого суглоба (n=122), і чотири — подвійні засліплені плацебо- та активно контрольовані дослідження IV фази із залученням хворих на остеоартроз коліна або стегна (n=1212). Загалом середній вік учасників становив 55,8 (16-68) року, більшість з яких — жінки (64%).

Критерієм виключення було застосування НПЗП до початку спостереження від 4 годин до 10 днів. У семи випробуваннях порівнювали напроксен із плацебо, в одному — осіб, які приймали напроксен із низькодозованою (81 мг) ацетилсаліциловою кислотою (АСК) як активну групу, та тих, що отримували лише АСК у тому ж дозуванні як контрольну групу. Препаратами порівняння у семи плацебо-контрольованих дослідженнях були: ібупрофен (600-1200 мг/добу), ацетамінофен (4000 мг/добу) або низькодозована АСК (81 мг/добу). Також було виконано аналіз підгруп відповідно до віку (<65 та ≥65 років), добової дози напроксену, раси та статі.

Результати дослідження

Даний об'єднаний аналіз показав, що профіль безпеки напроксену був зіставним із плацебо. Загалом про ПР повідомили 25% учасників із груп напроксену, 27,6% — плацебо, 22% — ібупрофену, 26,2% — ацетамінофену. Найчастіше повідомлялося про ПР із боку ШКТ (переважно диспепсію, що зустрічалася у 5% випадків), без істотних відмінностей між напроксом і препаратами порівняння. Спостерігався значно нижчий ризик розладів нервової системи серед хворих, які отримували напроксен, порівняно із такими групи плацебо (5,9 та 11,7% відповідно), особливо щодо болю голови (3,2 та 7,7% відповідно).

Більшість ПР були легкими та помірними у всіх групах, про тяжкі події повідомлялося у 3,8% випадків у групі напроксену, 14,4% — плацебо, 19,2% — ібупрофену та 11,7% — ацетамінофену. Серйозні ПР, які ймовірно були пов'язані з напроксом, включали три шлунково-кишкові події (біль у животі, діарею, диспепсію) та одну загальну — периферичний набряк у місці введення.

Важливо зазначити, що під час аналізу в осіб старших вікових груп (>65 років), які загалом вже мають підвищені ризики ускладнень, не було виявлено різниці щодо загальної частоти або будь-якого типу ПР порівняно з молодшими учасниками (Durrance, 2003; Barkin et al., 2010). Ці висновки важливі, оскільки саме когорта пацієнтів літнього віку регулярно використовує НПЗП без рецепта (Conaghan, 2012).

Висновки

Таким чином, напроксен за короткочасного приймання в дозах, що відпускаються за рецептом, має схожий профіль безпеки із плацебо незалежно від віку пацієнтів. Дані про безпеку, надані у зазначеному об'єднаному аналізі, допоможуть надалі інформувати медичних працівників та споживачів про будь-які потенційні ризики, пов'язані з використанням даного препарату. Важливо, щоб хворі завжди ретельно дотримувались інструкції з застосування напроксену, як, зокрема, усіх лікарських засобів.

Довідка «ЗУ»

Сукупність даних свідчить про те, що НПЗП, імовірно, підвищують ризик СС-події через їхню селективність до інгібування ЦОГ-1/-2. Проте ступінь пригнічення цих ферментів у різних представників класу НПЗП може суттєво різнитися (FDA, 2005; 2014; Fitzgerald, 2014). Крім того, диференційоване інгібування ізоферментів ЦОГ вважається головним рушієм СС-безпеки НПЗП із більшою селективністю до ЦОГ-2, який корелює з вищим СС-ризиком (Maxwell et al., 2006). Однак ця асоціація не є прямою. Даний ефект принаймні частково залежить від ступеня інгібування ЦОГ-1 (Garcia-Rodriguez et al., 2008). Так, ЦОГ-1 стимулює вироблення тромбоксану A2 (TXA2), що викликає агрегацію тромбоцитів, звуження просвіту судин і ремоделювання судин та серця (Hochberg et al., 2012). Таким чином, пригнічення ЦОГ-1 пом'якшує вироблення TXA2 та потенційно знижує ризик СС-події.

У роботі J. Dominick et al. (2016) зазначено, що для більшості неаспіринових НПЗП інгібування ЦОГ-1 є тимчасовим і недостатнім для пригнічення активації тромбоцитів (Patrignani et al., 2011). Виняток становить напроксен, який має тривалий період напіввиведення, пригнічує активність ЦОГ-1 та продукцію TXA2, що сприяє запобіганню агрегації тромбоцитів і, відповідно, кращому профілю СС-безпеки (Reilly et al., 1987; Capone et al., 2004; Kean et al., 1989). Крім того, відомо, що СС-система реалізує з нирками головний механізм гомеостазу — підтримання артеріального тиску (АТ). Всі НПЗП можуть послаблювати функцію нирок за рахунок пригнічення ЦОГ-1 та/або ЦОГ-2, експресованого в нирках (Weir, 2002). Було висунуто гіпотезу, що зростання СС-ризiku серед пацієнтів, які приймають НПЗП, зумовлене підвищенням АТ через інгібування ЦОГ-2 у нирках (Moore et al., 2014). Напроксен не впливає істотно на збільшення систолічного АТ, що також може сприяти його кращому профілю безпеки (Trelle et al., 2011; Sowers, White et al., 2003).

Завдяки сукупності доказів щодо СС-безпеки напроксену, в настановах Американської асоціації серця (АНА) та Американського коледжу гастроентерології (ACG) даний препарат визначений як НПЗП вибору для пацієнтів із високим СС-ризиком (Bhatt et al., 2008; Chan et al., 2008; Rostam et al., 2009).

Підготувала **Наталія Нечипорук**



**Аналгетичний*
Протизапальний*
Протиревматичний*
Жарознижуючий***

НАПРОФФ

275 мг 550 мг

Напроксен натрію

*НАПРОФФ. Склад: діюча речовина: напроксен; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 275 мг або 550 мг напроксену натрію. Показання. Головний та зубний біль; мігрень; менструальний біль; біль у м'язах, суглобах та біль у хребті; післятравматичний біль (розтягнення зв'язок, забої, перенапруження); післяопераційний біль (у травматології, ортопедії, гінекології, хірургічній стоматології); ревматичні захворювання (ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозний спонділоартрит та подагра). Протипоказання. Підвищена чутливість до напроксену або інших інгредієнтів препарату; бронхіальна астма, уртикарія, інші алергічні реакції, пов'язані із прийомом саліцилатів та інших нестероїдних протизапальних засобів; гострий період чи рецидив виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкові кровотечі; тяжкі порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), серцева недостатність. Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше пов'язані з прийомом великих доз препарату. З боку травної системи: запор, біль у черевній порожнині, нудота, диспепсія, діарея, стоматит. З боку нервової системи: головний біль, вертіго, запаморочення, сонливість. З боку шкіри та її похідних: свербіж, висипання на шкірі, свербіж, посилене потовиділення, пурпура. З боку органів слуху: шум у вухах. З боку органів зору: розлади зору. З боку серцево-судинної системи: набряк, задишка, відчуття серцебиття. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано застосовувати препарат у період вагітності або годування груддю. Діти. Не застосовувати дітям віком до 16 років. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. «Біофарма Іллі Сін. ве Тіде. А.Ш.», Туреччина. Завантаж. «Готфарм Лімітед», Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №715 від 13.09.2012 р. РП №UA/12506/01/01. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №715 від 13.09.2012 р. РП №UA/12506/01/02. Інформація надана скорочено. За повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Діуретична терапія при застійній серцевій недостатності

Переважає більшість випадків гострої серцевої недостатності (СН) супроводжується об’ємним перевантаженням рідиною, наростанням симптомів та ознак застою. Першочергова мета лікування таких пацієнтів – полегшити застійні явища та повернути стан еуволемії, переважно шляхом діуретичної терапії. Належне використання діуретиків часто утруднюється порушенням функції нирок, резистентністю до петльових діуретиків (ПД) та електролітними розладами. Асоціація серцевої недостатності (HFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила документ, який відображає сучасну позицію фахівців щодо практичних аспектів застосування діуретиків при застійній СН. Це експертне судження включає клінічне визначення станів застою та еуволемії, оцінювання відповіді на лікування діуретиками, покрокову стратегію посилення такої терапії, способи подолання резистентності, корекцію електролітних розладів тощо. Рекомендації надані відповідно до чинних настанов ESC з огляду на доказову базу та думку спеціалістів.

Визначення та механізми розвитку застою при СН

Застій при СН визначається як наявність ознак та симптомів позаклітинного накопичення рідини, що призводить до зростання тиску наповнення камер серця. СН супроводжується збільшенням нейрогормональної активації, затриманням натрію та води у нирках, що спричиняє збільшення об’єму плазми крові. Підвищений симпатичний тонус зумовлює звуження артерій та вен внутрішніх органів, внаслідок чого кров перерозподіляється з депонувальних судин у циркуляцію. Внаслідок цього зростають венозне повернення до серця та тиск наповнення.

Терміни «перевантаження об’ємом» та «застій» часто вживаються як синоніми. Проте в дослідженнях показано, що близько половини пацієнтів, які були госпіталізовані з гострою СН, набрали менш ніж 1 кг ваги за попередній місяць. Цей результат свідчить, що перевантаження об’ємом неповною мірою характеризує патофізіологію гострої СН, а перерозподіл крові також може значно впливати на появу симптомів застою. Крім того, у пацієнтів із тяжкою хронічною СН (ХСН) часто розвивається кахексія, яка ускладнює оцінювання змін маси тіла. Кахексія може викликати втрату білків плазми, внаслідок чого знижується онкотичний тиск плазми, утруднюється поповнення її об’єму з інтерстиціального простору. Тому втрата маси тіла під час лікування у стаціонарі не завжди асоційована з покращенням прогнозу, натомість підвищення ваги завжди означає його погіршення.

З огляду на ці співвідношення, експерти рекомендують при обстеженні пацієнтів із СН та застійними явищами розрізняти гострий перерозподіл рідини й істинне перевантаження нею як два різні механізми застою, що потребують дещо відмінних підходів до лікування. Для усунення перевантаження рідиною застосовують діуретики, тому наступні частини документа присвячені діуретичній терапії цього варіанта застою, притаманного ХСН.

Діагностика застою

У таблиці представлені клінічні та інструментальні критерії, які експерти HFA вважають найінформативнішими в діагностиці застою та визначенні критеріїв повернення в еуволемічний стан після стаціонарного лікування. Жоден із них не має 100% чутливості та специфічності, тому результати слід

оцінювати в сукупності. Для динамічної оцінки варто визначати показники принаймні двічі – при надходженні до стаціонара та виписці.

Підвищений пульсовий тиск у внутрішній яремній вені вважається найбільш змістовною фізикальною ознакою, що чітко асоційована з об’ємним перевантаженням. Проте на практиці обстеження яремних вен досить складне і практично неможливе у хворих із надмірною масою тіла. Рентгенографія органів грудної клітки виявляє ознаки легеневого застою, але у кожного п’ятого пацієнта із застійними явищами зміни відсутні. Ультразвукове дослідження (УЗД) грудної клітки краще, ніж рентгенографія виключає інтерстиціальний набряк легень та плевральний випіт. Методика досить проста та доступна для виконання в будь-якому кабінеті ультразвукової діагностики. Сигналом застою є В-лінії, підрахунок яких у різних точках сканування (міжреберних проміжках) надає досить точне уявлення про наявність і кількість рідини в легенях.

Низка ехокардіографічних ознак відображає тиск наповнення правих та лівих відділів серця. Діаметр і величина спадіння нижньої порожнистої вени корелюють із тиском у правому передсерді. Доплерографія та тканинний Доплер допомагають оцінити тиск наповнення лівого шлуночка (ЛШ). Так, із його підвищенням зростає швидкість трансмітрального потоку при ранньому

діастолічному наповненні (хвиля Е), збільшується співвідношення Е/е’.

Згідно з рекомендаціями ESC (2016), доцільно визначати рівень натрійуретичних пептидів (НУП) у всіх пацієнтів із гострою СН, особливо для диференціювання від несерцевих причин задишки (єдиний метод діагностики з найвищим класом рекомендації I та рівнем доказовості А). НУП вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на підвищений тиск на стінки передсердь, що відображає зростання тиску наповнення. Рівень НУП у межах норми з високою достовірністю виключає наявність гострої застійної СН.

Віг застою до еуволемії

Визначення еуволемії та оптимальної точки припинення протизастійної терапії залишається складною клінічною задачею. Теоретично еуволемія – це стан оптимального вмісту рідини в організмі, за якого вдається задовольняти метаболічні потреби без надмірного накопичення інтерстиціальної рідини та значущого зростання тиску наповнення камер серця. Експерти HFA зауважують, що наразі немає жодного надійного клінічного маркера досягнення еуволемічного стану на тлі лікування застійної СН. Зникнення задишки та повернення маси тіла до останнього значення, яке було зафіксоване у стабільному стані, – ненадійні маркери подолання застою. Немає прямих доказів того, що терапія застою, керована значеннями НУП, покращує результати

лікування пацієнтів із гострою СН, хоча зниження рівнів НУП спонтанно або внаслідок проведеної терапії асоційоване з поліпшенням прогнозу.

Важливо зазначити, що підвищення рівня креатиніну плазми крові часто тлумачиться як зменшення циркулювального об’єму, загроза гострого ураження нирок і сигнал для припинення застосування діуретиків. Насправді зростання цього показника на тлі лікування не корелює з ураженням тубулярного апарату нирок і не має бути критерієм для припинення діуретичної терапії, особливо якщо клінічні ознаки застою зберігаються. З іншого боку, перебільшення значення деяких біомаркерів може призводити до непотрібного нарощування доз ПД у пацієнтів без значущих симптомів застою, внаслідок чого підвищується ризик розвитку гіпотензії, ниркової дисфункції та інших небажаних явищ.

Експерти HFA дійшли висновку, що важливо завжди оцінювати лабораторні та інструментальні дані в сукупності з клінічною картиною (бажано не лише у стані спокою, але й під динамічним навантаженням) при прийнятті рішень про початок, зміну дозувань та відміну діуретичної терапії, а також виписку пацієнта зі стаціонара.

Діуретична терапія при СН

Діуретична терапія наразі є найбільш доступним та ефективним способом подолання застійних явищ. Основним ефектом усіх діуретиків є підвищення екскреції натрію і води нирками, проте механізми й точки прикладання різняться, що зумовлює відмінності у сферах клінічного застосування (рис. 1).

Практичні рекомендації з діуретичної терапії: етап стаціонарної допомоги

Мета терапії пацієнтів із застоєм та об’ємним перевантаженням включає:

- досягнення повного усунення застійних явищ без залишкового об’ємного перевантаження;
- забезпечення достатнього перфузійного тиску для підтримання перфузії органів;
- проведення медикаментозної терапії СН відповідно до настанов, оскільки інші лікарські засоби, якот β-блокатори, антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), можуть підвищувати відповідь на діуретики та покращувати довгострокову виживаність.

У пацієнтів зі зниженою та збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ при декомпенсації ХСН часто спостерігається однаковий профіль застійних явищ, тому принципи діуретичної терапії для цих двох категорій є спільними. На рисунку 2 представлено покроковий алгоритм діуретичної терапії при гострій СН із застійними явищами, де кожен наступний крок базується на оцінці ефективності попереднього.

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

Основу інтенсивної діуретичної терапії у стаціонарі становлять внутрішньовенні (в/в) ПД завдяки найпотужнішому та найшвидшому ефекту. До того ж всмоктування пероральних форм діуретиків у шлунково-кишковий тракт може бути пригнічене в пацієнтів із ХСН через набряк стінки кишечника. Щойно хворий буде виведений зі стану декомпенсації, слід продовжити пероральне приймання ПД у найменшій дозі, яка підтримує еуволемію (див. підрозділ «Амбулаторний етап діуретичної терапії»).

Застосування петльових діуретиків

Всі ПД, незалежно від шляху введення, потрапляють до місця безпосередньої дії – проксимальної частини звивистого каналця – складним шляхом за допомогою кількох аніонних транспортерів (рис. 1). У зв'язку з цим для ПД характерний нижній поріг ефективної дози (нижче за який препарат не має діуретичної дії), а також ефект «стелі» – відсутність наступного приросту пікового натрійурезу після перевищення певної дози. Ці порогові рівні завжди індивідуальні й залежать від багатьох факторів: стану ниркового кровотоку та звивистих каналців, об'єму перевантаження рідиною, попереднього досвіду діуретичної терапії.

Рекомендації з дозування ПД при гострій СН

1. Пацієнтам, які раніше не приймали діуретиків, при гострій СН слід призначати фуросемід в/в у дозі 20-40 мг. Вищу дозу варто розглядати для осіб із захворюванням нирок.

2. Хворим, які вже мають досвід амбулаторної діуретичної терапії, слід призначати ПД в/в у дозі, яка принаймні не менша за ту, що отримував пацієнт перорально.

Як показало дослідження DOSE-AHF, ПД у високій дозі (у 2,5 рази вищій за ту, яку пацієнт приймав вдома, мінімум 80 мг/добу в перерахунку на фуросемід) порівняно з низькою (такою самою, як домашня) забезпечував кращі

результати лікування некомпенсованої СН щодо полегшення задишки, зменшення маси тіла та загальної втрати рідини.

При застосуванні фуросеміду в добовій дозі 400-600 мг досягається ефект «стелі», більше за яку в основній частині хворих не відбувається приросту діурезу, але підвищується ризик розвитку побічних ефектів. Максимальну дію ПД демонструють у перші дві години, з поступовим поверненням до вихідного рівня екскреції натрію протягом 6-8 годин. Підвищити ефективність лікування ПД можна шляхом збільшення кратності дозування. При в/в застосуванні це досягається проведенням безперервної інфузії після введення першої навантажувальної дози або підвищенням частоти болюсних інфузій із проміжками не менш як шість годин між ними. На етапі пероральної терапії доцільно ділити добову дозу на 2-3 приймання. Ці прості заходи збільшують загальний час ефективного натрійурезу та діурезу протягом доби.

Оцінка відповіді на діуретичну терапію

На тлі проведення діуретичної терапії слід моніторувати стан хворого та динаміку симптомів застою. Як числові індикатори відповіді на лікування найчастіше визначаються добовий діурез та зменшення маси тіла. Для отримання об'єктивних результатів пацієнта слід просити спорожнити сечовий міхур перед початком введення діуретика. Проте, як було зазначено вище, втрата ваги може не відображати зміни в розподілі рідини в організмі.

Вміст натрію у сечі може слугувати більш чутливим та раннім індикатором діуретичної відповіді. Запропоновано виконувати аналіз через 1-2 години після введення першої дози ПД. Результат добре корелює із загальним виведенням натрію протягом наступних шістьох годин, тому є досить точним предиктором відповіді на діуретичну терапію. Вміст натрію у сечі <50-70 ммоль/л через дві години та/або об'єм сечі при погодинному вимірюванні <100-150 мл у перші

шість годин свідчать про недостатню відповідь хворого на діуретики. Упродовж наступних днів застосування ПД виведення натрію зазвичай зменшується навіть на тлі задовільного діурезу (гіпотонічна сеча), тому визначення його рівня у сечі втрачає наступне прогностичне значення. Причинами зменшення натрійурезу можуть бути зниження ниркового кровотоку, нейрогормональні фактори та структурне ураження нирок.

Резистентність до діуретиків

Знижена чутливість до дії діуретиків, здебільшого петльових, утруднює досягнення бажаного натрійурезу та діурезу, а отже й еуволемії. Звичайно, про істинну резистентність можна говорити лише у тому разі, коли пацієнт дотримується водного режиму та не приймає препаратів, які пригнічують діуретичний ефект (як-то нестероїдні протизапальні препарати). Також слід зазначити, що під резистентністю, найімовірніше, варто розуміти нечутливість до конкретної дози ПД, аніж дії власне його молекули. Тому першим кроком у розв'язанні проблеми є збільшення (подвоєння) дози, після чого потрібно знову оцінити відповідь на діуретик протягом перших 2-6 годин.

Механізми втрати ефективності діуретиків численні та взаємопов'язані. Серед них можна виділити гострі (ранні), як-от компенсаторна активація симпатичної нервової системи та РААС унаслідок зменшення об'єму циркулювальної плазми, та хронічні (пізні), такі як ремоделювання нефрону – компенсаторна гіпертрофія епітеліальних клітин дистальних каналців під впливом альдостерону, спрямована на підвищення ефективності реабсорбції натрію. Наявна патологія нирок, що супроводжується зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), також скорочує ефективність діуретичної терапії та підвищує ризик розвитку побічних ефектів. Прихованим фактором зменшення ефективності діуретиків може бути супутній гіпотиреоз, особливо у хворих похилого віку.

Використання тіазидних / тіазидоподібних діуретиків

Для подолання резистентності після досягнення ефекту «стелі» (недостатньої ефективності максимальної переносимої дози ПД) рекомендовано додатково призначити тіазидний/тіазидоподібний діуретик (ТД/ТПД) перорально. Цей підхід відомий як «последовна блокада нефрона». Спільний механізм дії таких препаратів – блокада натрій-хлоридного котранспортера в дистальних звивистих каналцях. Тому з патофізіологічної точки зору ТД/ТПД можуть частково компенсувати ефекти ремоделювання нефрона та затримки натрію, які виникають унаслідок тривалої терапії ПД.

Інші властивості молекул даних ліків суттєво різняться, що слід враховувати на практиці при комбінуванні з ПД. Так, хлорталідон повільно всмоктується в кишечнику, тому його треба приймати за кілька годин до в/в інфузії ПД для досягнення максимальної синергії ефектів. Натомість гідрохлортіазид абсорбується та виводиться швидко, тому його доцільно застосовувати одночасно із ПД. Подібно до ПД, ефективність ТД/ТПД значною мірою залежить від стану ниркового кровотоку. Всупереч усталеним уявленням, більш пізня доказова база вказує на те, що останні зберігають ефективність і при значеннях ШКФ <30 мл/хв.

Особливістю ТД/ТПД є виразний калійуретичний ефект – на один іон натрію виводиться 2-3 іони калію. Ефект втрати калію особливо значущий при станах із високим рівнем альдостерону, таких як СН, що загрожує розвитком гіпокаліємії та серцевих аритмій. Як показав нещодавній метааналіз даних із реальної клінічної практики М.А. Brisco-Bacik et al. (2018), додавання тіазидів до ПД асоціювалося з частішим випадком гіпонатріємії та гіпокаліємії. Зважаючи на відносну безпеку високих доз ПД, що було показано в дослідженні DOSE-AHF, тактика подвоєння дози ПД або його заміни (фуросеміду на торасемід) може бути пріоритетною для подолання резистентності до діуретичної терапії при СН, тоді як додавання ТД/ТПД слід розглядати як наступний крок в алгоритмі адаптації діуретичної терапії (рис. 2).

Застосування антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), як-то спіронолактон, еплеренон, проявляють значиму корисну дію при СН. Ниркові ефекти АМР включають модуляцію натрієвих і калієвих каналів у дистальному відділі нефрона. АМР отримали від ESC рекомендацію I класу як лікарські засоби, що змінюють перебіг захворювання при симптомній хронічній СН зі зниженою ФВ шляхом нейтралізації ефекту «вислизання» альдостерону, зумовленого надмірною нейрогормональною активацією.

На думку експертної панелі HFA, ранній початок приймання АМР у постійній дозі (25 мг) може бути корисним для компенсації гіпокаліємічного ефекту петльових і тіазидних діуретиків. Додавання АМР до схеми лікування СН зі зниженою ФВ дає більше впевненості в тому,

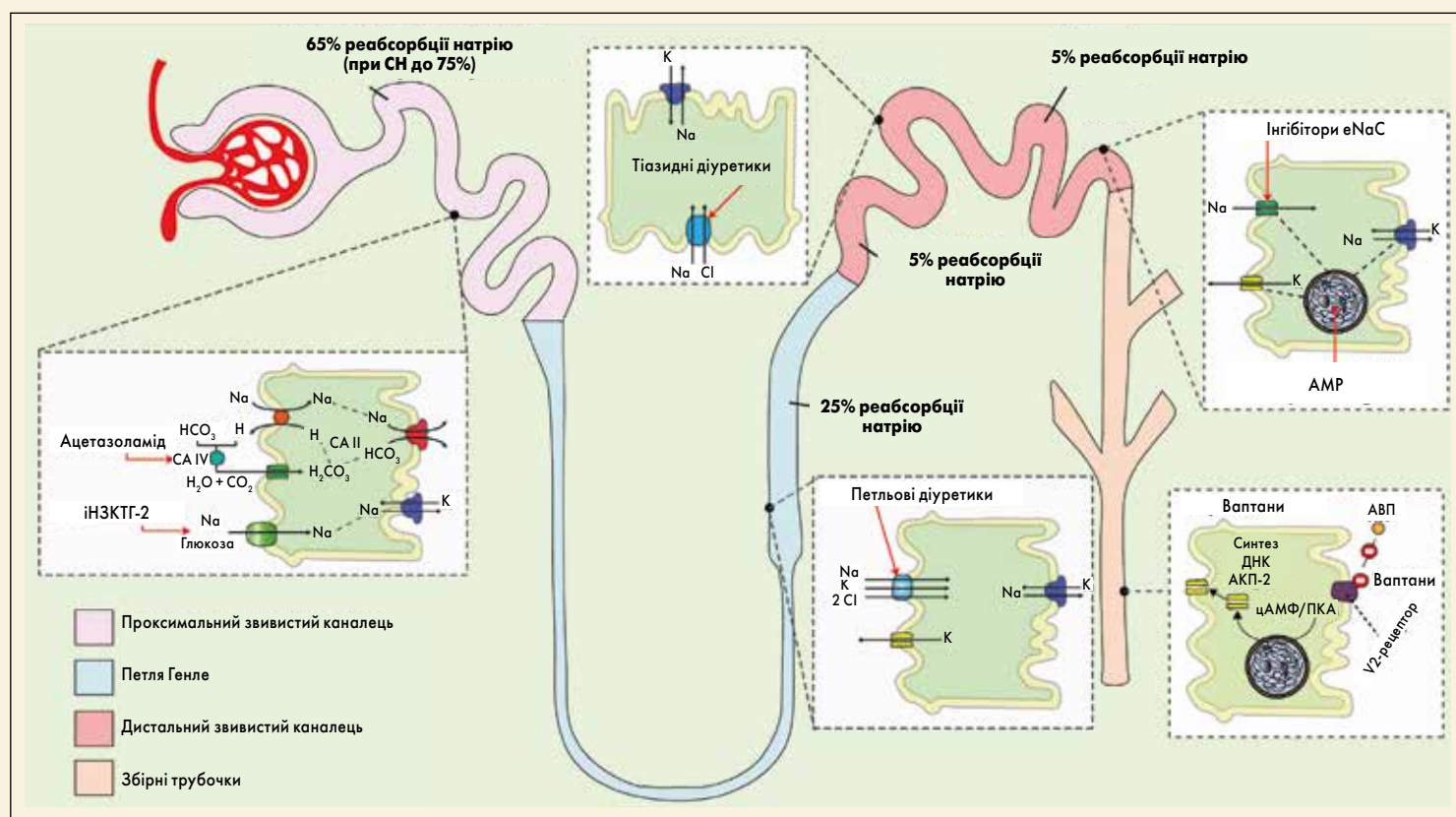


Рис. 1. Рівні та механізми дії діуретиків для лікування СН

Примітки: АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, АКП-2 – аквапорин-2, АВП – аргінін вазопресин, цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат, PKA – протеїнкіназа А, eNaC – епітеліальні натрієві канали, ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

що пацієнт буде виписаний зі стаціонара, отримавши оптимальну терапію, яка здатна вплинути на перебіг хвороби.

Амбулаторний етап діуретичної терапії

Згідно з рекомендаціями ESC (2016), діуретики показані всім пацієнтам із ХСН, які мають симптоми та фізичні ознаки затримання рідини. Діуретики – єдиний клас препаратів для лікування СН, що отримали рекомендацію І класу в усьому спектрі ФВ, тобто однаковою мірою ефективні для подолання застійних явищ у пацієнтів зі зниженою, збереженою та проміжною ФВ. Зазвичай належна амбулаторна (пероральна) діуретична терапія ХСН супроводжується полегшенням симптомів, поліпшенням самопочуття. Проте вплив цих ліків на прогноз лишається дискусійним.

Кокранівський метааналіз R.F. Faris et al. (2012) продемонстрував, що у хворих на ХСН петльові й тiazидні діуретики порівняно із плацебо сприяють зниженню ризику смерті й погіршення СН, а при зіставленні з активним контролем покращують здатність виконувати фізичні навантаження. Петльові діуретики порівняно з тiazидними забезпечують інтенсивніший діурез, тому в 90% пацієнтів із ХСН амбулаторну діуретичну терапію проводять ПД.

Призначення діуретиків хворим без ознак застійних явищ не виправдане, оскільки може призвести до нейрогормональної активації, електролітних розладів, прискорити втрату функції нирок і викликати симптомну гіпотензію в поєднанні з іншими препаратами базисної терапії (β-блокаторами, іАПФ). З іншого боку, якщо пацієнт тривалий час перебуває у стані компенсації без ознак застою внаслідок правильно підібраного базисного та діуретичного лікування, можна спробувати поступово відмінити діуретик. Але такий підхід не вивчали у межах досліджень, і фахівці попереджають, що повна відмова від приймання препарату може стати причиною декомпенсації ХСН.

Експерти НФА не зазначили конкретних доз діуретиків для продовження терапії ХСН після виписки зі стаціонара, проте надали рекомендації щодо підбору оптимального лікування. У пацієнтів, які раніше приймали ПД і перебували у стаціонарі з епізодом загострення СН, надалі слід використовувати вищу дозу ПД, аніж до госпіталізації. Якщо раніше хворий постійно приймав фуросемід, доцільно замінити його на торасемід, який має більш передбачувані абсорбцію та біодоступність, що особливо важливо в умовах субклінічного застою.

Слід уникати постійного приймання тіазидного діуретика разом із петльовим (послідовна блокада нефрона) для підтримання еуволемії. Така комбінація часто викликає тяжкі електролітні розлади, які можуть становити небезпеку, але своєчасно не розпізнаються в амбулаторних умовах. Також для підтримки стану еуволемії доцільно застосовувати найменшу ефективну дозу ПД, підібрану індивідуально. Оскільки за період стаціонарного лікування або на першому амбулаторному візиті не завжди вдається встановити оптимальну дозу для постійного приймання, необхідно

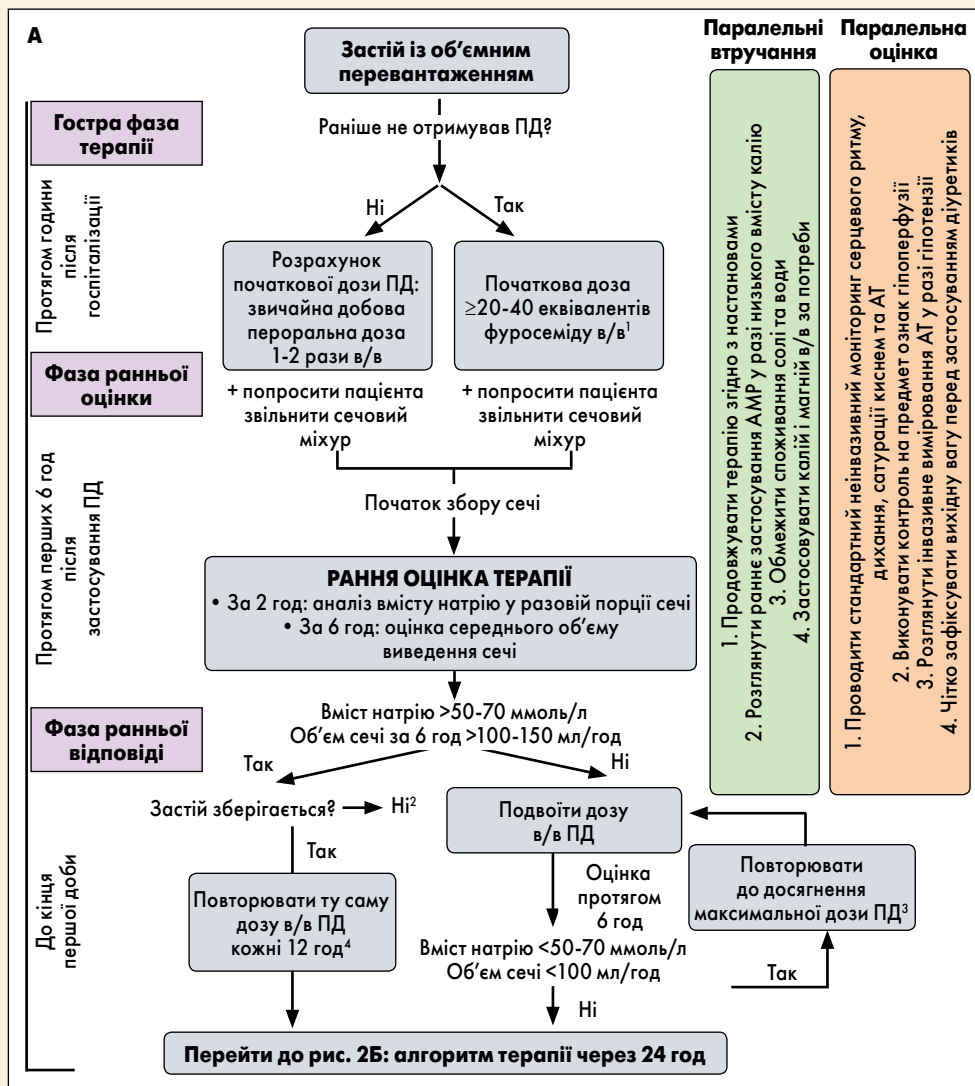
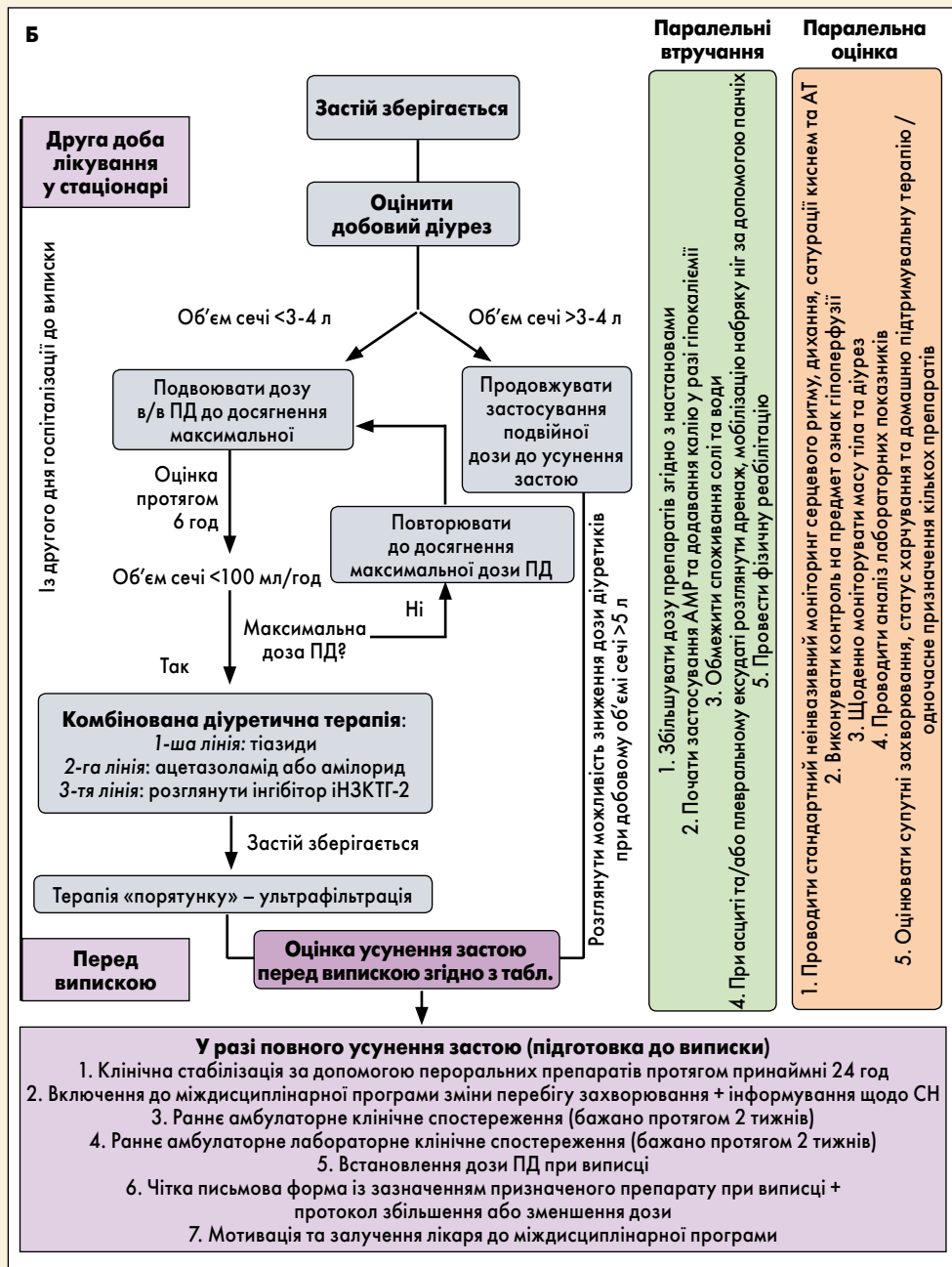


Рис. 2А. Алгоритм діуретичної терапії при гострій СН, що супроводжується застійними явищами з об'ємним перевантаженням

Примітки: AMP – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.
¹ Для пацієнтів зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації слід розглянути вищу дозу; ² треба шукати інші причини задишки у разі швидкого усунення застою; ³ максимальною дозою в/в ПД зазвичай вважають 400-600 мг фуросеміду; ⁴ у пацієнтів із задовільним діурезом після разового застосування ПД можна розглянути режим дозування 1 раз на добу.
 Адаптовано за W. Mullens et al., 2019.



**Рис. 2Б. Алгоритм терапії через 24 год:
можливе застосування загальної дози ПД у вигляді тривалої або болюсної інфузії**

Примітка: iN3KГ-2 - інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.
Адаптовано за W. Mullens et al., 2019.

запланувати наступний візит через тиждень для оцінки ефективності та відповідної корекції дози.

Обмеження споживання солі та води часто недооцінюють у програмах ведення пацієнтів із ХСН. З огляду на середнє споживання солі у західних країнах, що становить 6-8 г, у настановах ESC рекомендовано уникати надмірного споживання солі (>6 г NaCl, що відповідає 2,4 г/добу натрію) та надмірного пиття води.

Використання діуретиків та електролітні порушення

Порушення балансу електролітів як результат нейрогормональної активації, дисфункції нирок або ятрогенні наслідки після застосування діуретиків часто виникають під час епізодів гострої СН. Переважно трапляються порушення обміну натрію та калію.

Гіпонатріємія, що визначається як концентрація натрію <135 ммоль/л, є найчастішим електролітним розладом в осіб із гострою СН. За даними дослідження OPTIMIZE-HF, її діагновано у кожного п'ятого хворого вже на момент надходження до стаціонара. Ще у 15-25% пацієнтів виявляли набуту гіпонатріємію як наслідок інтенсивної діуретичної терапії. Причинами гіпонатріємії можуть бути ефект дилюції, що типово для гострої СН із застоєм, або справжній дефіцит натрію в організмі, переважно зумовлений інтенсивним натрійурезом. Диференційним показником є осмолярність сечі: при гіпонатріємії внаслідок дилюції вона висока (≥ 100 мосм/л), при виснаженні натрію — низька (<100 мосм/л). Також відрізняються корекційні заходи: у разі дилюції слід тимчасово припинити приймання діуретиків дистальної дії, обмежити вживання рідини, проводити належну терапію ПД. При справжньому дефіциті натрію його поповнюють в/в введенням електролітичних розчинів, за паралельною корекцією порушень обміну калію та магнію.

Гіпокаліємія визначається як концентрація калію <3 ммоль/л. На практиці застосування ПД є найпоширенішою причиною гіпокаліємії, проте ТД проявляють навіть більший калійуретичний ефект. Терапія включає додаткове використання АМР під час усунення застійних явищ, підвищення доз інгібіторів РААС та додавання калію до раціону харчування. Крім виведення калію, діуретики часто призводять до втрати магнію, внаслідок чого виникає гіпокаліємія, стійка до лікування. Хоча переконливі докази відсутні, можна розглянути додавання магнію до діуретичної терапії.

Гіперкаліємія ($K > 5,0$ ммоль/л) може виникнути у хворих, які отримують інгібітори РААС, особливо на тлі порушення функції нирок, хоча і є менш поширеним явищем, ніж гіпокаліємія. У пацієнтів із гіперкаліємією, що розвинулася гостро, з наявними порушеннями на електрокардіографії є нагода попередити виникнення небезпечних аритмій серця шляхом в/в введення кальцію. Тривала стратегія контролю гіперкаліємії полягає в оптимізації доз інгібіторів РААС. Перспективними є калій-біндери — новий клас препаратів, що здатні нейтралізувати надлишок калію.

Підготував **Сергій Романюк**

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

Ефективність ривароксабану для профілактики атеротромботичних подій в осіб з ішемічною хворобою серця або захворюванням периферичних артерій

Вибір оптимальної тактики ведення осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) або захворюванням периферичних артерій (ЗПА) є непростим завданням для кардіологів. Адже лікар має враховувати як переваги, так і ризики, пов'язані з призначенням лікуванням, а також вірогідність розвитку атеротромботичних ускладнень у таких пацієнтів. У 2019 р. Національний інститут охорони здоров'я та досконалості надання медичної допомоги Великої Британії (NICE) на основі оновленої доказової бази розробив рекомендації щодо призначення ривароксабану в межах профілактики атеротромботичних подій в осіб з ІХС або ЗПА. Ці настанови покликані допомогти клініцистам у виборі оптимального лікування з огляду на індивідуальні потреби пацієнтів. Представляємо до вашої уваги огляд даних рекомендацій.

Клінічне обґрунтування терапії з використанням ривароксабану

У пацієнтів, які страждають на хронічну ІХС або ЗПА, завжди існує ризик атротромботичних ускладнень, таких як інфаркт міокарда (ІМ) та інсульт. За даними клінічних досліджень показано, що в осіб із високим ризиком виникнення ішемічних подій ривароксабан у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) порівняно з монотерапією АСК знижує вірогідність розвитку ішемічного інсульту, ІМ або смерті через серцево-судинні захворювання (ССЗ) (Eikelboom et al., 2017).

Відповідно до настанов NICE (2019), застосування комбінації ривароксабану та АСК рекомендоване як стратегія для запобігання розвитку атеротромботичних ускладнень у дорослих пацієнтів з ІХС або симптомним ЗПА, в яких наявна значна вірогідність ішемічних подій та немає високого ризику кровотечі. В осіб з ІХС предикторами високого ризику ішемічних подій є: вік ≥ 65 років, атеросклероз принаймні у двох судинних басейнах (одночасно уражені коронарні та периферичні артерії та/або артерії головного мозку) або два чи більше таких факторів ризику, як поточне куріння, цукровий діабет (ЦД), порушення функції нирок із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) менш ніж 60 мл/хв, серцева недостатність, нелакунарний ішемічний інсульт в анамнезі.

Рекомендована доза ривароксабану (препарату **Ксарелто**, компанія «Байер») становить 2,5 мг перорально двічі на день у поєднанні з добовою дозою АСК від 75 до 100 мг перорально. Тривалість лікування визначають індивідуально.

Як було зазначено вище, особи з ІХС або ЗПА мають високий ризик розвитку таких ускладнень, як ІМ та інсульт. У даній популяції пацієнтів вкрай необхідною є модифікація способу життя, що включає коригування режиму харчування та фізичну активність.

Важливо донести хворим на ІХС та ЗПА, чому вони мають застосовувати подвійну терапію, та ознайомити з механізмом дії препаратів, адже це може допомогти підвищити прихильність до лікування. Слід обговорити з пацієнтом усі варіанти терапії з огляду на потенційні переваги та ризики можливого довгострокового приймання лікарських засобів.

Додаткове лікування

У когорті пацієнтів з ІХС або ЗПА доцільно розглянути додатковий варіант лікування із прийнятим співвідношенням користі та ризику для запобігання розвитку атеротромботичних подій. Відповідно до настанов NICE (2013), у межах кардіореабілітації та профілактики ССЗ в осіб, які перенесли гострий ІМ, слід використовувати подвійну антитромбоцитарну терапію. У рекомендаціях NICE щодо лікування стабільної стенокардії (2011) вказано на користь приймання АСК для вторинної профілактики ССЗ. У настановах NICE (2016) йдеться про можливе призначення тикагрелору в поєднанні з АСК для запобігання атеротромботичним ускладненням у пацієнтів, які перенесли ІМ та мають високий ризик повторного епізоду.

Варто зауважити, що, незважаючи на широке використання АСК, вірогідність розвитку інсульту, ІМ

та смерті внаслідок ССЗ у таких хворих лишається високою. Тому для зниження цього ризику та профілактики атеротромботичних подій варто розглянути альтернативні варіанти лікування, враховуючи потенційну користь від терапії та ризик кровотеч.

Чому результати дослідження COMPASS важливі за призначення оптимальної терапії? Порівняльна ефективність ривароксабану + АСК та монотерапії АСК

COMPASS — це подвійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження (РКД), в якому вивчали ефективність застосування ривароксабану та АСК порівняно з монотерапією АСК у хворих на ІХС або ЗПА з високим ризиком ішемічних подій. Групу найвищого ризику ішемічних подій становили особи з серцевою недостатністю, ЦД, дисфункцією нирок або генералізованим атеросклерозом, який урадив декілька басейнів (наприклад, коронарні та периферичні артерії). Серед додаткових факторів, що впливали на збільшення даного ризику, були високий індекс маси тіла та куріння. Всі категорії хворих у дослідженні отримували користь від комбінованого лікування ривароксабаном та АСК, оскільки різниці в ефектах терапії між підгрупами не виявлено.

Також було проаналізовано економічну доцільність досліджуваного лікування відповідно до величини додаткових витрат при застосуванні ривароксабану плюс АСК порівняно з монотерапією АСК. Використання комбінації ривароксабану та АСК виявилось економічно вигіднішим у пацієнтів із високим ризиком розвитку ішемічних подій згідно з критеріями включення COMPASS.

Ефективність комбінації ривароксабану та АСК щодо зниження ризику серцево-судинних подій

Основну кінцеву точку ефективності лікування у випробуванні COMPASS склали три основні серцево-судинні події: ІМ, ішемічний інсульт та смерть внаслідок ССЗ. Ривароксабан разом з АСК показав статистично значуще зниження відносного ризику (ВР) на 24% щодо основних серцево-судинних ускладнень порівняно з монотерапією АСК: ВР 0,76; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,66-0,86 ($p < 0,001$).

Що стосується окремих складових кінцевої точки ефективності терапії, дві з них також були пов'язані зі статистично значущим зниженням ВР у групі комбінованого лікування: 42% щодо ішемічного інсульту (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,76; $p < 0,001$) та 22% — смерті через ССЗ (ВР 0,78; 95% ДІ 0,64-0,96; $p = 0,02$). Дослідники дійшли висновку, що ривароксабан плюс АСК знижує ризик розвитку серцево-судинних подій порівняно з монотерапією АСК, продемонструвавши найбільший ефект щодо зменшення вірогідності ішемічного інсульту.

Показники безпеки за призначення ривароксабану та АСК

Основним критерієм безпеки у дослідженні COMPASS було визначено велику кровотечу відповідно до модифікованих (розширених) критеріїв Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH). Поняття великої кровотечі включає сукупність летальних та/або симптоматичних кровотеч у життєво важливій зоні чи органі (наприклад,

внутрішньочерепна, внутрішньоспінальна, внутрішньоочна, заочеревинна, внутрішньосуглобова, перикардальна, внутрішньом'язова з компартмент-синдромом або кровотеча в ділянці хірургічного втручання, що потребує повторної операції) та/або кровотечі, які призводять до госпіталізації. Ризик великих кровотеч за модифікованими критеріями ISTH зріс на 70% у групі лікування ривароксабаном та АСК порівняно з лише АСК (ВР 1,70; 95% ДІ 1,40-2,05; $p < 0,001$). Кровотечі були переважно шлунково-кишковими, з незначними відмінностями щодо інших складових основного критерію безпеки.

У цілому загальний ризик (визначався поняттям чистої клінічної користі, що враховував такі події, як серцево-судинна смерть, інсульт, ІМ, летальні кровотечі, а також кровотечі у життєво важливі органи, які супроводжувалися клінічними проявами) був нижчим при сумісному застосуванні ривароксабану та АСК (ВР 0,80; 95% ДІ 0,70-0,91; $p < 0,001$). Таким чином, клінічні переваги та ризики, пов'язані з лікуванням ривароксабаном плюс АСК, є добре збалансованими.

Застосування ривароксабану разом з АСК проти-показане у випадках активних клінічно значущих кровотеч та осіб з ураженнями або станами, які вважаються важливими факторами ризику серйозних кровотеч. Рішення про початок лікування слід приймати після поінформованого обговорення ризиків та переваг, пов'язаних із застосуванням ривароксабану, зваживши вірогідність розвитку ішемічних ускладнень та кровотечі при посиленні антитромботичного захисту. Дослідники дійшли висновку, що ривароксабан слід розглядати як варіант терапії для пацієнтів із високим ризиком виникнення ішемічних подій відповідно до критеріїв COMPASS.

Порівняння терапії ривароксабаном та АСК із клопідогрелем чи тикагрелором + АСК

Даних щодо ефективності комбінованого лікування ривароксабаном плюс АСК порівняно із клопідогрелем наразі немає. Як пояснили експерти, клопідогрель не підходив як препарат порівняння для загальної популяції хворих у випробуванні COMPASS. Це пояснюється тим, що АСК є ефективним засобом для вторинної профілактики ССЗ в осіб із хронічною ІХС, тоді як клопідогрель рекомендовано застосовувати тоді, коли хворі мають протипоказання або гіперчутливість до АСК.

Для оцінки відносної ефективності ривароксабану разом з АСК порівняно з тикагрелором плюс АСК було проведене непряме порівняння результатів лікування COMPASS із даними дослідження PEGASUS (Bonaca et al., 2015). Порівняння виявилось методологічно обґрунтованим, проте існували важливі відмінності між пацієнтами, що були включені у зазначені випробування. Частка осіб, які перенесли ІМ, становила 100% у PEGASUS та 62% — у COMPASS. Час із моменту епізоду ІМ у дослідженні PEGASUS склав від 1 до 3 років, тоді як у COMPASS пацієнти могли перенести ІМ будь-коли впродовж останніх 20 років.

На додаток, учасники PEGASUS та COMPASS мали різний ризик розвитку кровотечі, а також у випробуваннях використовувалися відмінні методи оцінки: модифіковані критерії ISTH у COMPASS та TIMI в PEGASUS. Це ускладнювало порівняння показників кровотечі в обох дослідженнях. Таким чином, у вказаних РКД спостерігалось надто багато розбіжностей, щоб можна було достовірно оцінити відносну ефективність або ризик появи кровотечі при сумісному застосуванні ривароксабану й АСК порівняно з тикагрелором плюс АСК.

Підготувала **Олена Коробка**



Г.В. Мостбауер, к. мед. н., М.Б. Джус, д. мед. н., А.Б. Безродний, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах

Системні некротизувальні васкуліти (СНВ) – гетерогенна група захворювань, основними морфологічними проявами яких є запалення та некроз стінки судин, а спектр клінічних ознак залежить від типу, розміру, локалізації уражених судин і тяжкості супутніх запальних порушень. Незважаючи на деякі спільні характеристики, їхні відмінності були чітко визначені з часу розробки систем класифікації та тестування на антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА). Вузликівий поліартеріїт (ВП) і АНЦА-асоційовані васкуліти (АНЦА-СВ) – мікроскопічний поліангіїт (МПА), гранулематоз із поліангіїтом (ГПА), або гранулематоз Вегенера та еозинофільний ГПА (ЕГПА), або синдром Чарга – Стросса є актуальною проблемою клінічної медицини через тяжкість перебігу, труднощі діагностики, швидку інвалідизацію та високу смертність хворих.

СНВ у більшості випадків характеризуються неспецифічністю клінічної картини на ранніх стадіях і складністю своєчасної діагностики, що призводить до затримання лікування та погіршення прогнозу. Незважаючи на те що клінічно значимі ураження серця нечасті, серцево-судинні (СС) ускладнення є провідними причинами смерті пацієнтів із системними васкулітами (СВ) [120].

Мультисистемні запальні захворювання (АНЦА-СВ) з ураженням судин малого калібру призводять до збільшення загальної смертності у 2,6 раза серед хворих порівняно з популяцією (95% довірчий інтервал [ДІ] 2,2-3,1) [27]. Патологія серця визначається як незалежний фактор ризику летального наслідку в осіб із СНВ [36]. Це підтверджують дані досліджень, за якими приблизно у 50% пацієнтів з ЕГПА і ГПА причиною смерті була хвороба серця [33, 75].

Епідеміологія

СНВ у популяції зустрічаються рідко (від 9 до 77 випадків на 1 млн населення) [112]. Щорічна захворюваність на АНЦА-СВ становить 9,5-16 випадків на 1 млн населення: на ГПА припадає 2/3-3/4 нових випадків АНЦА-СВ [40]. За даними дослідження А.А. Mohammad et al. (2009), захворюваність на ГПА складала 9,8, МПА – 10,1, ЕГПА і ВП – 0,9 на 1 млн населення відповідно [69].

Визначення СНВ

СНВ класифікуються відповідно до переважного типу уражених судин: при ВП у патологічний процес залучаються здебільшого судини середнього калібру, при МПА, ГПА та ЕГПА – дрібного, визначення яких наведено у таблиці 1 [44].

Етіологія і патогенез

Етіологія і патогенез СНВ багатофакторні й до кінця не встановлені. У деяких випадках має значення вірусна або бактеріальна інфекція [34]. У розвитку АНЦА-СВ відіграють роль екологічні фактори, інфекційні агенти, генетична схильність, приймання лікарських засобів [58, 107, 115]. Необхідно підкреслити, що у патогенезі важливе місце посідають імунні фактори [42]. Крім того, розвиток ЕГПА може бути спричинений впливом алергенів, медикаментів [107].

Відомо, що ЕГПА – автоімунне захворювання, патогенез якого пов'язаний зі зміненою імунною реакцією організму, наявністю АНЦА та інфільтрацією активованими еозинофілами тканин із пошкодженням гранульованими білками; їхній набір контролюється хемокінами,

як-то еотаксин-3 і CCL17 [42, 87, 97, 107]. ВП часто передують вакцинація, інсоляція, приймання ліків, пологи, вірусна інфекція, зокрема вірус гепатиту В [106].

Основні клінічні прояви

СНВ мають клінічні й патоморфологічні особливості: для ГПА, МПА, ЕГПА притаманна наявність у сироватці крові АНЦА зі специфічністю до мієлопероксидази (МПО) або протеїнази-3 (ПР-3) [44, 78], що нетипово для ВП [78]. Для ЕГПА і МПА характерна продукція АНЦА зі специфічністю до МПО, а для ГПА – до ПР-3 [9, 17]. Спільною морфологічною ознакою АНЦА-СВ є некротизувальний васкуліт із відсутністю чи незначною кількістю імунних депозитів, за якого у патологічний процес залучаються переважно судини дрібного калібру (капіляри, венули, артеріоли й артерії дрібного калібру), асоційовані з антитілами, хоча не у всіх пацієнтів виявляють АНЦА [44]. При ВП уражаються артерії середнього і дрібного калібру (за відсутності гломерулонефриту). Основні клінічні прояви СНВ наведені у таблиці 2 [36].

Для ВП характерні ураження шкіри (пурпура, підшкірні вузлики, сітчасте ліведо, некрози), периферичних нервів (мононеврит мультиплекс), васкуліт мезентеріальних

Табл. 1. Визначення СНВ	
СНВ	Визначення
ГПА	Некротизувальне гранулематозне запалення респіраторного тракту (верхніх/нижніх дихальних шляхів) і некротизувальний васкуліт, що вражає судини дрібного й середнього калібру (капіляри, венули, артеріоли, артерії, вени). Часто розвивається некротичний гломерулонефрит
ЕГПА	Еозинофільне, некротизувальне гранулематозне запалення респіраторного тракту та некротизувальний васкуліт судин дрібного/середнього калібру, які часто поєднуються з астмою та еозинофілією. АНЦА частіше визначають у разі розвитку гломерулонефриту
МПА	Некротизувальний васкуліт із мінімальною кількістю чи відсутністю імунних депозитів, при якому уражаються головним чином дрібні судини (капіляри, венули чи артеріоли), рідко – артерії малого/середнього калібру, в клінічній картині переважають гломерулонефрит і легеневі капілярити. Гранулематозне запалення відсутнє
ВП	Некротизувальний васкуліт середніх/дрібних артерій без гломерулонефриту чи васкуліту артеріол, капілярів або венул, що не асоційований з АНЦА

Примітка: Адаптовано за даними міжнародної консенсусної конференції у м. Чепел-Гілл, США (2012) [44].

Табл. 2. Основні клінічні прояви СНВ					
Показники	ВП, n (%)	МПА, n (%)	ЕГПА, n (%)	ГПА, n (%)	СНВ, n (%)
Кількість пацієнтів	349 (31)	218 (20)	230 (21)	311 (28)	1108 (100)
Вік, роки (сер.)	52	61	50	53	53,5
Загальноклінічні симптоми	322 (92)	200 (92)	206 (89)	272 (88)	1000 (90)
ЛОР-органи	15 (4)	34 (16)	136 (59)	262 (84)	447 (40)
Легеневі прояви	2 (1)*	99 (45)	222 (96)	243 (78)	566 (51)
Шкірні симптоми, набряк	173 (50)	101 (46)	111 (48)	100 (32)	485 (44)
Офтальмологічні прояви	32 (9)	13 (6)	19 (8)	97 (31)	161 (15)
СС-прояви	68 (19)	52 (24)	83 (36)	41 (13)	244 (22)
Ураження шлунково-кишкового тракту	131 (38)	55 (25)	64 (28)	35 (11)	285 (2)
Креатинін (>150 мкмоль/л)	41 (12)	83 (38)	6 (3)	76 (24)	206 (19)
Симптоми з боку сечостатевої системи	177 (51)	162 (74)	64 (28)	211 (68)	614 (55)
Протеїнурія	77 (22)	141 (65)	39 (17)	171 (56)	428 (39)
Мікрогематурія	55 (16)	140 (64)	36 (16)	163 (53)	394 (36)
Протеїнурія та/чи гематурія	101 (29)	158 (72)	54 (23)	192 (62)	505 (46)
Нервова система (центральна чи периферична)	278 (80)	135 (62)	172 (75)	110 (35)	695 (63)

Примітка. * Не пов'язано з васкулітом.
Адаптовано за Five-Factor Score (2009) [36].

судин, артеріальна гіпертензія (АГ) внаслідок васкуліту ниркових артерій і захворювання серцево-судинної системи (ССС) [63, 93]. Для МПА притаманні гломерулонефрит, пурпура, що пальпується, легеневі інфільтрати або геморагії. ЕГПА характеризується такими клінічними станами, як бронхіальна астма, ураження периферичної нервової системи, що спостерігають більш ніж у 2/3 пацієнтів, скелетно-м'язові симптоми і шкірна висипка – у 1/2, патологія нирок – у 1/3, застійна серцева недостатність (СН) – у 15-30% випадків [63]. Відмінними рисами ЕГПА від інших АНЦА-СВ є наявність бронхіальної астми, еозинофілії та збільшення кількості еозинофілів у тканинах [9, 14]. При ГПА виявляють ураження верхніх дихальних шляхів (у 70-90% випадків – патологію порожнини носа і синусити), нижніх дихальних шляхів – у 45-87% хворих (легеневі інфільтрати, плеврит), нирок – у 11-85% (гломерулонефрит із розвитком термінальної ниркової недостатності) та ССС [78]. За даними проспективного дослідження (97% осіб із МПА, 2,3% – ГПА, 0,7% – ЕГПА), ураження нирок діагностували у 72% пацієнтів, легень – у 67,4%, суглобів – у 26,5%, серця – у 19,7%, периферичної нервової системи – у 17,4%, шкіри – у 10,6%, центральної нервової системи – у 9,8% [94].

СНВ і ураження ССС

У пацієнтів із СНВ описані різні серцево-судинні захворювання (ССЗ), що несприятливі для прогнозу [35, 71, 78]. Зокрема, СН є причиною смерті у 25% хворих на ЕГПА [98]. Згідно з даними ретроспективного дослідження, за допомогою регресійного аналізу Кокса виживаності виявлено, що в осіб з АНЦА-СВ підвищений ризик СС-подій порівняно з такими із хронічною хворобою нирок: відношення шансів (ВШ) 2,23; 95% ДІ 1,1-24,4 (p=0,017) [72].

Частота ураження ССС наведена у таблиці 3. До патологічного процесу можуть залучатися всі структури серця: епікард, міокард, перикард, ендокард, коронарні артерії (КА), провідна система серця [63, 78]. Різні, потенційно небезпечні для життя ураження ССС діагностують у пацієнтів із СНВ, як-от міокардит, ендокардит, перикардит, АГ, коронарит із розвитком стенокардії та інфаркту міокарда (ІМ), клапанні вади серця, рестриктивна й дилатаційна кардіоміопатія, порушення ритму і провідності серця, раптова серцева смерть, застійна СН [35, 63, 71, 77, 78, 108].

У ретроспективному дослідженні за участю 72 пацієнтів із ВП і МПА у 17% виявлене ураження серця під час встановлення діагнозу СВ [2]. За результатами 5-річного вивчення the European Vasculitis Study Group (EUVAS), у 13,8% осіб із ГПА (11,7%) та МПА (16,1%) спостерігали такі СС-події, як ІМ, інсульт, аортокоронарне шунтування, перкутанне коронарне втручання, смерть від ССЗ. Незалежними детермінантами СС-подій були: старший вік, діастолічна артеріальна гіпертензія та наявність АНЦА зі специфічністю до ПР-3 [100].

Необхідно зазначити, що на збільшення СС-подій при СВ впливають, зокрема, системне запалення та ендотеліальна дисфункція [84]. За даними дослідження В. Terrier et al. (2014), в якому середній період спостереження склав 7,1±2,6 року, у 42 пацієнтів із СНВ (20 – ГПА, 9 – ЕГПА, 8 – МПА, 5 – ВП) такі великі СС-події, як ІМ, інсульт, артеріальна реваскуляризація, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії та/або смерть внаслідок ССЗ мали місце у 18,9% випадків. Зокрема, 5-річні (9,5%) та 10-річні (26,8%) показники великих СС-подій значно перевищили очікуваний 10-річний СС-ризик за фремінгемською шкалою (9%). Наявність атеросклеротичних бляшок у черевній аорті (ВШ 7,09; 95% ДІ 1,07-17,4; p=0,03), ожиріння, індекс маси тіла >30 кг/м² (ВШ 4,91; 95% ДІ 1,72-152; p=0,01) та високий ризик, визначений на основі National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (ВШ 5,02; 95% ДІ 1,17-27,4; p=0,03), асоційовані з великими СС-подіями. Варто зауважити, що ГК і більший вміст С-реактивного білка не підвищували вірогідності розвитку СС-подій у цій когорті [105].

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

За даними комп'ютерно-томографічної (КТ) ангіографії, помірний стеноз КА (20-69%) виявлений у 29% пацієнтів з ЕГПА та 23% — із ГПА, виразний стеноз КА ($\geq 70\%$) — у 24 і 13% відповідно. За результатами коронарографії (КГ), помірний стеноз КА відзначали у 14% осіб з ЕГПА та 27% — із ГПА, виразний — у 29 і 36% відповідно [38]. Стенокардію було відмічено у 19,6% хворих, ІМ — у 5,9%, міоперикардит — у 9,8% [61]. За даними іншої роботи, патологію серця виявляли у 54% пацієнтів з АНЦА-СВ при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) із пізнім підсиленням гадолінієм (у 14% — із системними захворюваннями сполучної тканини). Найбільшу поширеність ураження серця отримано в осіб з ЕГПА (67%) серед усіх хворих на АНЦА-СВ порівняно з такими із ГПА — у 30%, МПА — 33%. У пацієнтів з АНЦА-СВ у 16% спостерігали стенокардію, у 46% — задишку, у 25% — зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), у 16% — випіт у перикарді [32].

Оскільки патологія серця є сильним предиктором СС-смертності, усім пацієнтам з АНЦА-СВ рекомендоване обстеження для раннього виявлення ураження ССС незалежно від наявності симптомів чи змін на ЕКГ [38]. У зв'язку з тим, що для ураження ССС часто притаманний безсимптомний перебіг (принаймні на ранніх стадіях), в осіб із СНВ доцільно проводити ЕКГ, ехокардіографію (ЕхоКГ), а за потреби — МРТ серця, коронарну ангіографію (КГ) тощо [38, 78]. Це підтверджено результатами роботи A. Brucato et al. (2015), за якими ураження ССС спостерігалось майже у 40% пацієнтів з ЕГПА за відсутності симптомів і змін на ЕКГ, що узгоджується з даними іншого дослідження [9, 61]. За допомогою МРТ із контрастуванням та МРТ-ангіографії у 38,2% осіб із СНВ виявлено безсимптомну патологію ССС: у чотирьох пацієнтів із МПА та у двох — із ВП виявлені фузиформні аневризми КА, а екстазії КА — у 87,5% із МПА і у 18% — ГПА. Некроз міокарда мав місце у 12,5% хворих на МПА і у 33% — ЕГПА [61]. J. Marmursztejn et al. (2013) повідомили, що у 25% пацієнтів з АНЦА-СВ, в яких були відсутні симптоми та зміни на ЕКГ, за допомогою МРТ із пізнім підсиленням гадолінієм відзначили зміни, що свідчили про ураження міокарда [60]. Це підкреслює нагальну потребу в проведенні діагностичних тестів для виявлення патології серця.

Коронарит є рідкісним, але тяжким клінічним проявом СВ, що вражає судини малого і середнього діаметра [23]. Слід відмітити, що за результатами автопсій коронарит виявлений у 50% хворих на ВП [91]. Запалення КА призводить до оклюзії, стенозу, тромбозу, дисекції, коронароспазму та формування аневризми, що може спричинити розвиток ІМ [19, 29, 47, 56, 78, 88, 114]. Своєчасна діагностика і раннє лікування глюкокортикоїдами (ГК) та іншими імуносупресивними препаратами у комбінації з антиангіальною терапією зазвичай ефективні та знижують частоту СС-ускладнень [47].

Необхідно зазначити, що причиною патології серця у пацієнтів із СВ, зокрема СНВ, може бути прискорений розвиток атеросклерозу. Так, в осіб з АНЦА-СВ у 2-4 рази підвищений відносний ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) порівняно з контрольною групою. Пришвидшений розвиток атеросклерозу виникає внаслідок системного запалення та імунних порушень незалежно від наявності класичних факторів СС-ризiku [15]. G. Chironi et al. (2007) відмітили, що СНВ асоціюється з вищим ризиком субклінічного атеросклерозу [13]. Це підтверджують дані дослідження B. Terrier et al. (2014), за якими пацієнти із СНВ мають у 2-3-рази більшу вірогідність прискореного розвитку атеросклерозу [105]. Крім того, терапія ГК може сприяти швидшому виникненню атеросклерозу та ІХС як безпосередньо, так і опосередковано за рахунок зростання частоти цукрового діабету та АГ — відомих факторів ризiku ІХС.

При СНВ міокардит спостерігають у 25-70% пацієнтів, який розвивається внаслідок некротизувального васкуліту із запальною інфільтрацією, формуванням гранульом, а при ЕГПА — й інфільтрації еозинофілами. Перикардит діагностований у 22% випадках ЕГПА, 8% осіб із ГПА та 0-27% — із ВП [63].

На думку С. Ragnoux et al. (2005), ураження ендокарда вважається рідкісним при СВ. Функціональні серцеві шуми або патологія клапанів, що не асоційована із СВ, складають переважну більшість виявлених випадків. Проте специфічне ураження клапанів серця може призводити до виникнення клапанних вад серця [78]. Є дані про

Табл. 3. Частота ураження ССС при СНВ	
СВ	Частота, %
ГПА	6-44 [32, 53, 54, 63, 71]
МПА	10-33 [28, 32, 103]
ЕГПА	16-92 [20, 32, 33, 74, 92, 101, 102]
ВП	33-66 [65, 83]

високу частоту розвитку клапанних вад серця, зокрема, у хворих на ЕГПА [74].

У пацієнтів із СНВ можуть розвиватися порушення ритму і провідності серця — повна атріовентрикулярна (АВ) блокада серця та блокади ніжок пучка Гіса, внаслідок міокардиту, ішемії та ураження провідної системи серця. Частіше у патологічний процес залучається синусовий, рідше — АВ-вузол [78].

Дані ретроспективного дослідження Y. Allenbach et al. (2009) за участю 1130 осіб із ГПА, МП, ЕГПА і ВП показали, що пацієнти з АНЦА-СВ мають вищий ризик венозних тромбоемболій (скориговане ВШ 2,88; 95% ДІ 1,27-6,50) порівняно з такими із ВП ($p=0,01$). За середній період спостереження 58,4 місяця венозні тромбоемболії виявлені у 6,5% хворих: 2,5% — із ВП, 8,2% — ЕГПА, 8% — ГПА і 7,6% — МПА [4].

Легенева гіпертензія зустрічається рідко, причому лише поодинокі випадки описані у пацієнтів із ВП. Іноді легенева гіпертензія може бути наслідком констриктивного перикардиту, ураження легенів та/або рестриктивної кардіоміопатії, застійної СН [78].

Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом

При ЕГПА у патологічний процес залучаються різні органи чи системи. Типові клінічні ознаки ЕГПА включають бронхіальну астму, синусит, минулі легеневі інфільтрати та невропатії, еозинофілію крові (часто $>1500/\text{мм}$, або $>10\%$), а ураження серця є основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів з ЕГПА [9, 59].

Табл. 4. Прояви ЕГПА впродовж тривалого періоду спостереження	
Прояви ЕГПА при тривалому спостереженні	n=150 (100%)
ЛОР-органи	140 (93,3)
Параназальний синусит	115 (76,7)
Запалення слизової оболонки носа	87 (58)
Назальні поліпи	66 (44)
Ураження середнього вуха	18 (12)
Конституційні симптоми	117 (78)
Периферична нервова система	115 (76,7)
Мононеврит	84 (56)
Поліневропатія	112 (74,7)
Сенсорна	96 (64)
Моторна	92 (61,3)
Легені (без бронхіальної астми)	87 (58)
Мігруючі інфільтрати (за даними рентгенографії)	47 (31,3)
Еозинофільна інфільтрація (за даними БАЛ)	15 (10)
Альвеолярні геморагії (за даними БАЛ)	9 (6)
Кровохаркання	10 (6,7)
Вузлики (за даними рентгенографії/КТ)	11 (7,3)
Плевральний випіт	92 (61,3)
Суглоби та м'язи	77 (51,3)
Артрити/артралгія	49 (32,7)
Міалгія	20 (13,3)
Міозит	74 (49,3)
Шкіра	52 (34,7)
Пурпура	26 (17,3)
Еритема	4 (2,7)
Ліведо	70 (46,7)
Серце	43 (28,7)
Перикардит	34 (22,7)
Порушення ритму серця	31 (20,7)
СН	11 (7,3)
Стенокардія	4 (2,7)
Коронарит (за даними КГ)	43 (28,7)
Шлунково-кишковий тракт	28 (18,7)
Нирки	5 (3,3)
Протеїнурія (>1 г/д)	8 (5,3)
Гломерулонефрит	23 (15,3)
ЦНС	13 (8,7)
Інсульт/васкуліт (за даними ангіографії)	10 (6,7)
Центральне ураження черепних нервів	3 (2)
Еозинофілія у спинномозковій рідині	2 (1,3)
Психоз	18 (12)
Очі	13 (8,7)
Епісклерит	
Примітки: БАЛ — бронхоальвеолярний лаваж. Були враховані лише прояви, пов'язані з ЕГПА, тобто якщо причинно-наслідковий зв'язок був доведеним або дуже ймовірним через виключення інших можливих причин. Оскільки деякі діагностичні процедури проводили у кожного пацієнта (наприклад, обстеження ЛОР-органів), а інші — лише у разі появи симптомів (КГ), певні прояви можуть бути недооцінені.	
Адаптовано за F. Moosig et al., 2013 [70].	

Як зазначено вище, ЕГПА вважається захворюванням, що асоційоване з АНЦА. Залежно від їхньої наявності чи відсутності розрізняють два підтипи ЕГПА: АНЦА-позитивний і АНЦА-негативний, що може свідчити про різні патогенетичні механізми розвитку хвороби [87, 91]. АНЦА-негативність описана як фактор ризiku патології серця [109]. У АНЦА-позитивних пацієнтів ураження органів відбувається власне васкулітом, частіше розвиваються пурпура, що пальпується, множинний мононеврит, серповидний гломерулонефрит, альвеолярні геморагії, а у АНЦА-негативних — кардіоміопатія чи міокардит, екссудативний плеврит і перикардит, поліпоз носа. Останні прояви розвиваються внаслідок інфільтрації тканин еозинофілами з наступним виділенням внутрішньоклітинних ферментів, що призводять до пошкодження тканин [59].

При патоморфологічному дослідженні типовою є наявність некротизувального еозинофільного васкуліту, позасудинних еозинофільних гранульом та інфільтрації тканин еозинофілами [14, 50]. За результатами досліджень F. Moosig et al. (2013), бронхіальну астму відзначали у 92,7% пацієнтів, еозинофілію в крові $>10\%$ — у 89,3%, у тканинах — 63%, екстраваскулярні гранульоми — у 16%. У таблиці 4 наведені прояви ЕГПА протягом періоду спостереження: ураження периферичної нервової системи відмічали у 76,7% хворих, серця — у 46,7%, конституційні симптоми — у 78% [70].

Патологія ССС розвивається приблизно у 16-92% осіб з ЕГПА, характерна для АНЦА-негативного варіанта й асоційована зі значною еозинофілією [9, 16, 20, 25, 33, 70, 74, 87, 97, 101]. Це підтверджують дані дослідження R.M. Dennert et al. (2010), за якими ураження ССС було виявлене у 23% АНЦА-позитивних і 74% АНЦА-негативних пацієнтів [20]. Залучення у патологічний процес серця корелює з гіршим прогнозом, є важливим предиктором смертності та основною причиною летальних наслідків, зокрема у 50% хворих на ЕГПА [9, 16, 25, 60, 116].

До патологічного процесу при ЕГПА можуть бути залучені будь-які структури серця [9]. У пацієнтів з ЕГПА виявляють: еозинофільний міокардит, перикардит, порушення ритму і провідності серця, коронарит, стенокардію, ІМ, дилатаційну та рестриктивну кардіоміопатії, ендоміокардіальний фіброз, внутрішньосерцевий тромбоз, недостатність клапанів серця, АГ, раптову смерть, СН [9, 20, 25, 60, 74].

За даними роботи J. Vinit et al. (2010), у 22,6% пацієнтів діагностували ІХС, патологію клапанів (у 2/3 випадків — недостатність мітрального клапана, 1/4 — стеноз аортального клапана), у 19% — перикардит, у 48% — СН, у 32% — порушення ритму серця, у 22,6% — порушення провідності серця і у 3% — ендокардит [109]. Дещо різняться результати дослідження, за якими фібриляцію передсердь відмічали у 18,1% хворих, перикардит — у 45,4%, СН — у 27,2%, кардіогенний шок — у 9%, ІМ — у 18,1%, кардіоміопатію із СН — у 27% [12].

Частота розвитку перикардиту становить 15,1-45,4% [12, 16, 33, 74, 87]. T. Yano et al. (2015) вважають, що гострий перикардит із невеликим перикардіальним випотом є типовим проявом ЕГПА, хоча іноді спостерігається значний перикардіальний випіт. Так, автори описали випадок розвитку тампонади серця як першого прояву ЕГПА [116]. За результатами випробування R. Sablé-Fourtassou et al. (2005), перикардит виявлений у 25% осіб з ЕГПА, причому в 36% — у АНЦА-негативних, а в 7% — АНЦА-позитивних хворих. У АНЦА-негативних пацієнтів із перикардитом випіт у порожнину перикарда спостерігали у 88%, серед яких тампонаду серця — у 31,8% [87].

Міокардит — один із проявів ураження серця при ЕГПА, що виявляють у 13,5% пацієнтів з ЕГПА [33, 82]. При еозинофільному ЕГПА-асоційованому міокардиті довгостроковий прогноз несприятливий [59]. У його розвитку важливу роль відіграє еозинофільна інфільтрація міокарда з вивільненням із гранул при дегрануляції еозинофілів еозинофільного катіонного білка, великого основного білка тощо [37]. Необхідно відмітити, що розвиток міокардиту потребує активнішого імуносупресивного лікування [9, 70]. L. Qiao et al. (2016) дійшли висновку, що чим молодший вік осіб з ЕГПА, тим вища частота виникнення ускладнень міокардиту та гірший прогноз. Пацієнти з ураженням серця зазвичай мають в анамнезі тяжку астму, жінки старші за чоловіків, збільшена кількість еозинофілів свідчить про потенційний діагноз ЕГПА (у разі збільшення до 20% еозинофілів відмічають інфільтрацію міокарда еозинофілами), а негативний статус АНЦА асоційований із захворюваннями серця при ЕГПА [82].

Слід зазначити, що ураження КА рідко діагностують прижиттєво, на відміну від даних автопсій, за якими у 60% відмічають коронарит [39]. При проведенні КГ у пацієнтів з ЕГПА виявляють коронароспазм, стеноз, оклюзію, тромбоз, екстазії КА [19, 29]. Описані випадки раптової серцевої смерті в осіб з ЕГПА, гострого коронарного синдрому (ГКС), вазоспастичної стенокардії [12, 19, 21, 29, 92, 109]. ГКС може розвиватися внаслідок коронариту, коронароспазму, тромбозу КА [29, 104]. За даними дослідження A.F. Cereda et al. (2017), розвиток ІМ відзначали у 18,1% хворих на ЕГПА [12]. Необхідно зауважити, що ІМ може перебігати асимптомно, тому обстеження з метою виявлення патології ССС є обов'язковим у будь-якого пацієнта з підозрою на ЕГПА [25].

У літературі є повідомлення про розвиток ГКС, що ускладнився фібриляцією шлуночків, зупинкою серця, а про проведенні КГ виявлений коронароспазм передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої КА (ЛКА) та правої КА (ПКА), що минув після інтракоронарного введення нітрогліцерину [6]. Крім того, описаний розвиток ГКС з елевациєю сегмента ST, що ускладнився кардіогенним шоком як першим проявом ЕГПА. У пацієнтки за даними КГ (рис. 1) виявлений множинний спазм КА (ПМШГ ЛКА, першої діагональної, проміжної гілок, ПКА, задньої міжшлуночкової гілки ПКА). Після інтракоронарного введення верапамілу та нітрогліцерину значно зменшився стеноз ПКА, а ПМША та її гілок — незначно, тому проведено імплантацію елутинг-стентів у ПМШГ ЛКА і першу діагональну гілку ЛКА. Проте на тлі приймання нітратів тривалої дії та антагоністів кальцію у пацієнтки відмічали стенокардію, яка пройшла після призначення ГК [7].

У літературі наявні повідомлення про атеросклеротичне ураження КА з розвитком ІМ. Однак дослідники зазначають, що невідомо, що є причиною ІМ — атеросклероз КА чи поєднання останнього з коронаритом [31]. У пацієнтів з ЕГПА виявлене зростання сурогатних маркерів ССЗ, таких як ендотеліальна дисфункція, збільшення індексу маси тіла і змінні значення гомілково-плечового індексу [18, 26, 89].

Ураження ендокарду спостерігають при ЕГПА у вигляді еозинофільного ендоміокардиту, ендоміокардіального фіброзу з формуванням внутрішньошлуночкових тромбів [9, 16, 74]. За даними T. Neumann et al. (2009), у 59% осіб з ЕГПА діагностували еозинофільний ендоміокардит, а у 9% — внутрішньосерцеві тромби [74]. Після призначення ГК і циклофосфаміду в пацієнтів з ендоміокардіальним фіброзом спостерігали позитивний клінічний ефект [76]. Необхідно відмітити, що ендоміокардит / ендоміокардіальний фіброз із внутрішньосерцевим тромбозом (приблизно у 10% хворих) або кардіоміопатія (до 20% пацієнтів) асоційовані з високим рівнем еозінофілії, відсутністю АНЦА і потенційно гіршим прогнозом [9, 16, 74].

Встановлено, що наявність симптоматичної кардіоміопатії корелює з несприятливим прогнозом, розвиток якої є незалежним фактором ризику смерті [16, 36]. Також цей клінічний стан — причина смерті майже у 50% пацієнтів з ЕГПА, що потребує комбінованої терапії ГК і цитостатиками (зазвичай циклофосфамідом) [34]. Кардіоміопатія при ЕГПА може розвиватися внаслідок ішемії міокарда, асоційованої з васкулітом епікардіальних КА та артерій дрібного калібру міокарда чи його інфільтрації еозинофілами, інколи з формуванням фіброзу й рідше — гранулематозного ураження міокарда [39]. Аналіз обстеження 112 хворих на ЕГПА показав, що кардіоміопатію значно частіше спостерігали у АНЦА-негативних пацієнтів [78]. За даними дослідження S. Sable-Fourtassou et al. (2005), кардіоміопатію діагностували у 24% осіб з ЕГПА: в АНЦА-негативних пацієнтів — 33%, АНЦА-позитивних — 9% [87].

У пацієнтів з ЕГПА виявляють недостатність мітрального, аортального та трикуспідального клапанів [20]. Це підтверджують результати дослідження T. Neumann et al. (2009), за якими у 73% хворих на ЕГПА діагностовано недостатність клапанів (мітрального — у 27,3%, аортального — у 13,6%, трикуспідального — у 31,8%) помірного і тяжкого ступеня [74].

При ЕГПА можуть виникати надшлуночкові/шлуночкові порушення ритму і провідності серця (у 3% випадків), зокрема блокада лівої чи правої ніжки пучка Гіса [12, 19, 20, 33, 74, 101]. Описаний випадок розвитку мономорфної шлуночкової тахікардії у 66-річної пацієнтки як перший симптом ЕГПА. Він цікавий ще й тим, що серцеві прояви

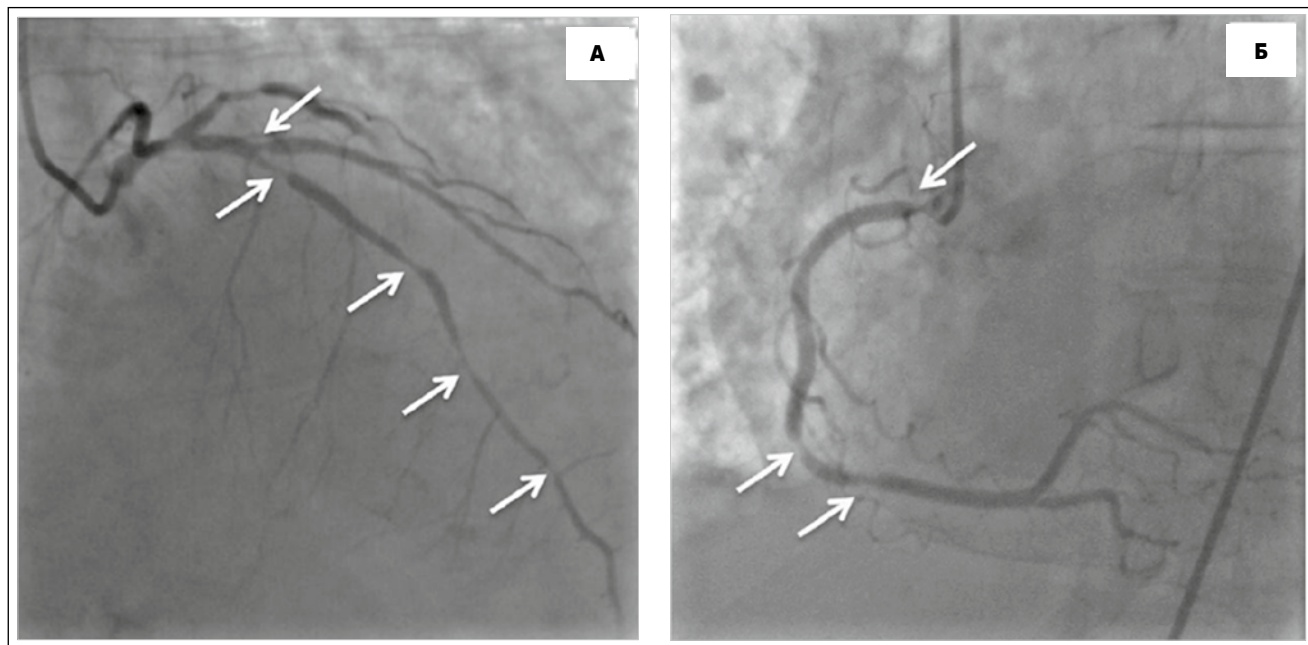


Рис. 1. Дані КГ: множинний коронароспазм КА, фокальні стенози ПМШГ ЛКА (А), ПКА (Б)

Примітки: Стрілками вказані ділянки коронароспазму. Адаптовано за A.Y. Bifar et al., 2016 [7].

являли собою основні клінічні симптоми захворювання, а зміни в інших органах були слабо вираженими [10].

У пацієнтів з ЕГПА застійну СН діагностують у 15–30% випадків, яка є причиною смерті в 25% [77, 98]. За даними роботи W. Szczeklik et al. (2011), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) виявилася у середньому нижчою в осіб з ЕГПА в період ремісії порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$), а у 35% хворих ФВ ЛШ була $< 50\%$ [101].

Результати випробування T. Neumann et al. (2009) свідчать, що при проведенні ЕхоКГ у 50% пацієнтів спостерігалися порушення систолічної функції ЛШ [74]. Згідно з даними іншого дослідження, за допомогою ЕхоКГ та/або МРТ серця виявляли регіонарні порушення скоротливості ЛШ, випіт у порожнину перикарда (у 20% випадків) і внутрішньосерцевий тромбоз [9, 16].

У значної частини хворих ураження ССС може бути асимптомним [25]. Це узгоджується з результатами роботи S. Yune et al. (2016), за якими у 87,5% пацієнтів з ЕГПА, в котрих були відсутні симптоми патології серця, виявлені зміни при проведенні МРТ серця [119]. Зокрема, як вказують T. Miszalski-Jamka et al. (2013), приблизно в 81,8% осіб з ЕГПА у період клінічної ремісії мали місце зміни на МРТ серця. Ці результати свідчать, що у період ремісії частота ураження серця є достатньо високою, однак слід відмітити малу кількість хворих ($n=11$) [68].

За даними випробування R.M. Dennert et al. (2010), у 62% пацієнтів з ЕГПА виявлено патологію серця порівняно з 3% у контрольній групі ($p < 0,001$) із клінічними симптомами — у 26 та 3% ($p=0,009$) відповідно, змінами на ЕКГ — у 66 та 3% відповідно ($p < 0,001$), а при проведенні ЕхоКГ — у 50 та 3% відповідно ($p < 0,001$), МРТ серця (регіонарне порушення скоротливості стінок, фокальний фіброз тощо) — у 62% хворих. Відсутність симптомів або змін на ЕКГ не виключало ураження серця, адже зміни було відзначено у 38% цих пацієнтів під час виконання ЕхоКГ чи МРТ серця. На ЕКГ зміни зубця Т та/або патологічний зубець Q діагностували у 50 та 6% випадків відповідно (у контрольній групі в 3% — зміни зубця Т). Окрім того, відмічали фібриляцію передсердь, блокади правої чи лівої ніжки пучка Гіса, а при проведенні холтеровського моніторингу ЕКГ — нестійку шлуночкову тахікардію. За виконання ЕхоКГ дисфункцію ЛШ було діагностовано у 34% пацієнтів [20].

Подібні дані отримали й інші дослідники. Так, у разі відсутності симптомів і значущих змін на ЕКГ ураження серця виявили майже у 40% пацієнтів з ЕГПА, тому всім хворим необхідно було проводити ЕхоКГ, а за показаннями — МРТ серця, КГ, ендоміокардіальну біопсію тощо [9]. У дослідженні, що включало 96 осіб з ЕГПА, 78-місячна виживаність становила 90 та 30% за відсутності й наявності симптоматичного ураження серця відповідно, підкреслюючи важливість виявлення патології серця на ранніх стадіях васкуліту [33].

Гранулематоз із поліангіттом

ГПА — це СВ, що асоційований з АНЦА та вогнищевими, некротизувальними, гранулематозними ураженнями. ГПА зазвичай розвивається у 40-річних пацієнтів, і найчастіше у патологічний процес залучаються ЛОР-органи (92%), нирки (гломерулонефрит — у 77% випадків) та органи дихання (85%) [48].

Ураження серця спостерігають у 6–44% осіб з ГПА [32, 53, 54, 71]. На думку G. Pugnet et al. (2017), патологія серця при ГПА, ймовірно, недооцінюється, оскільки часто її перебіг є субклінічним [81]. За даними проспективного дослідження, в 62% пацієнтів з ЕГПА та у 46% — ГПА у стадії ремісії виявляли патологію ССС за допомогою ЕКГ і ЕхоКГ порівняно з 20% у контрольній групі ($p < 0,001$ та $p < 0,014$ відповідно), за результатами МРТ серця — у 66% хворих на ЕГПА та у 61% — ГПА. На додаток, в осіб з ураженням серця (за даними ЕКГ і ЕхоКГ) спостерігали підвищення загальної та СС-смертності [38].

У період з 1957 по 2005 рр. група дослідників L. Guillemin et al. (2011) провела випробування, яке включало 1108 пацієнтів із СНВ, з них 311 хворих на ГПА. Ураження серця діагностовано в 13% осіб із ГПА, а за допомогою мультиваріантного аналізу виявлені несприятливі прогностичні фактори, як-то вік, ниркова недостатність та СН [36]. За даними клінічного лонгітудинального мультицентрового когортного дослідження під керівництвом наукового консорціуму з васкулітів, у якому взяли участь 517 пацієнтів із ГПА, патологію ССС діагностовано тільки у 3,3%, до того ж не виявлено зв'язку з вищою частотою рецидиву чи збільшенням смертності [64]. За результатами метааналізу чотирьох європейських клінічних випробувань, що включало 535 хворих із вперше встановленим діагнозом АНЦА-СВ, з яких 53% становили особи з ГПА, ураження ССС мало місце у 5,7% випадків і асоціювалося з підвищеним ризиком рецидиву [110].

Найчастіше при ГПА виявляють перикардит та коронарит (у 50% випадків — ураження ССС), але також описані міокардит, ендоміокардит із формуванням вад серця, порушення провідності й ритму серця, дилатаційна кардіоміопатія, СН [64, 66, 78]. Дещо відмінними є дані дослідження L. McGeoch et al. (2015), за якими перикардит діагностували у 35% випадків, коронарит — у 12%, кардіоміопатію — у 30%, порушення ритму серця та ураження клапанів — у 6% [64].

Перикардит є характерним проявом ураження серця при ГПА, який часто має асимптоматичний перебіг [54]. Частіше випіт у порожнину перикарда помірний, але інколи може бути масивним і призводити до розвитку тампонади серця [118]. У літературі є дані про виникнення при ГПА констриктивного перикардиту [41].

За даними автопсій коронарит відмічають у 50% хворих, який у більшості з них безсимптомний, але може призводити до розвитку ІМ і стенокардії [88]. Патологічні зміни КА мали місце в усіх випадках ГПА, але слід відмітити малу вибірку пацієнтів ($n=11$) [120]. За результатами дослідження O. Zimba et al. (2018), при проведенні автопсій виявлений деструктивно-продуктивний васкуліт, що вражає артерії дрібного калібру, артеріоли та капіляри міокарда. В гострій стадії ГПА відзначено зміни стінки судин від мукоїдного набряку до фібриноїдного некрозу. Хронічні пошкодження характеризувалися гіперплазією інтими, фіброзом, гіалінозом судин зі звуженням їхнього просвіту. Найпоширенішим ураженням інтерстиціального матриксу міокарда було позасудинне гранулематозне запалення [120].

Продовження у наступному номері

ЕПЛЕТОР

ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ВИРОБНИЦТВО ЗА СТАНДАРТАМИ GMP

СЕЛЕКТИВНИЙ БЛОКАТОР
МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДНИХ
РЕЦЕПТОРІВ
АЛЬДОСТЕРОНУ



**ЗМЕНШЕННЯ РИЗИКУ
УСКЛАДНЕНЬ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ
З ГОСТРОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ СН ПІСЛЯ ІМ**

Коротка інформація* про лікарський засіб Еплетор. **Склад:** 1 таблетка містить 25 мг; 50 мг еплеренону. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Калійзберігаючі діуретики. Антагоністи альдостерону. **Код АТХ** C03D A04. **Фармакологічні властивості.** Еплеренон запобігає зв'язуванню альдостерону – ключового гормону ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. **Показання.** Доповнення до стандартного лікування із застосуванням β-блокаторів, у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 40 % та клінічними ознаками СН після ІМ. Доповнення до стандартної терапії у пацієнтів із СН II класу та фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 30. **Протипоказання.** Підвищена чутливість, клінічно значуща гіперкаліємія. **Спосіб застосування:** 25 мг 1 раз на добу з подальшим титруванням дози протягом 4 тижнів до досягнення цільової дози 50 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції:** пієлонефрит, еозинофілія, гіпотиреоз, гіперкаліємія, гіпонатріємія, дисліпідемія, безсоння, артеріальна гіпотензія, фібриляція передсердь, кашель, холецистит, м'язові спазми, порушення функції нирок. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpp.com.ua *Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування РП № UA/12623/01/01; UA/12623/01/02 від 08.12.2017 року. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарський засіб доступна в інструкції для медичного застосування

Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях

Артеріальна гіпертензія (АГ) – найпоширеніше захворювання серцево-судинної (СС) системи серед дорослого населення у світі. Безумовно, своєчасна діагностика та адекватна терапія як первинної, так і вторинної АГ дають можливість досягти стабільної нормалізації артеріального тиску (АТ) і запобігти розвитку СС-ускладнень. У межах Української кардіологічної школи імені академіка М.Д. Стражеска «Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань», що пройшла 12-13 березня у Львові, про сучасні аспекти терапії АГ у нетипових клінічних ситуаціях розповіла науковий керівник відділення гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко.

У щоденній клінічній практиці актуальною лишається проблема резистентної АГ. Ризик розвитку СС-подій у таких пацієнтів у 2,5 рази вищий, ніж в осіб із контрольованою АГ (Kasiakogias et al., 2018). При цьому незадовільний контроль АТ частіше спостерігається за рахунок стійкого підвищення систолічного АТ (САТ). Зокрема, серед учасників фремінгемського дослідження серця, які лікувалися із приводу АГ, 90% хворих досягали цільового рівня діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт. ст., але тільки 49% – САТ <140 мм рт. ст. (Lloyd-Jones et al., 2000). Основними предикторами недостатнього контролю АТ були похилий вік, периферія лівого шлуночка та ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м²).

Згідно з останніми рекомендаціями, розробленими Європейським товариством кардіологів та Європейським товариством гіпертензії (ESC/ESH, 2018), АГ вважається резистентною, якщо не вдається досягти зниження офісних показників АТ <140/90 мм рт. ст. на тлі застосування оптимальних доз трьох і більше антигіпертензивних препаратів (АГП) – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів (БКК) та діуретиками (тіазидними або тіазидоподібними). При цьому неадекватний контроль АТ слід підтвердити результатами добового або домашнього моніторингування АТ, а також мають бути виключені різні причини псевдорезистентної та вторинної АГ.

Найчастішою причиною псевдорезистентної АГ є низька прихильність до призначеного лікування, тобто насамперед потрібно з'ясувати, чи приймає пацієнт АГП. Так, метааналіз дев'ятох клінічних досліджень, де визначали комплаєнс шляхом визначення концентрації АГП у крові або сечі за допомогою методу хроматографії, показав низьку прихильність у 13-46% випадків та повну відмову від лікування – у 2-35% (Berra et al., 2016). Лариса Анатоліївна зазначила, що на базі Інституту кардіології всім пацієнтам із підозрою на резистентну АГ призначають потрібну фіксовану комбінацію АГП терміном на три місяці, внаслідок чого у 46% даних діагноз не підтверджується, оскільки АТ вдається нормалізувати.

У разі підтвердження резистентної АГ необхідно провести скринінгові обстеження для виключення основних причин захворювання – первинного альдостеронізму, атеросклеротичного ураження судин, синдрому обструктивного апное сну (СОАС), хронічної хвороби нирок (ХХН) та ін. Щодо ендокринної симптоматичної АГ, найпоширенішою її формою є первинний альдостеронізм (синдром Конна), коли продукція альдостерону клубочковою зоною кори наднирників непропорційно висока.

Найінформативнішим скринінговим тестом первинного альдостеронізму є визначення альдостерон-ренінового співвідношення. Слід зазначити, що з метою отримання достовірного результату тесту за чотири тижні до його проведення варто відмінити ліки, які впливають на натрієво-калієвий обмін та ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), іАПФ, діуретики, БРА, дигідропіридині БКК. Також рекомендовано припинити застосування нестероїдних протизапальних засобів і пероральних контрацептивів. У цей період за потреби антигіпертензивного лікування можна використовувати препарат пролонгованої дії верапаміл та α -блокатори (доксазозин).

Із метою оцінки специфічних симптомів і скарг при СОАС застосовують спеціальні інструменти, найпоширеніший з яких – епвортівська шкала денної сонливості. Золотий стандарт діагностики СОАС – полісомнографічне обстеження, яке включає одночасний запис електроенцефалограми, електроокулограми, електроміограми, дихального потоку, електрокардіограми тощо.

Що стосується реноваскулярної АГ, її найчастішою причиною є атеросклеротичне ураження ниркових артерій. При цьому скринінговим тестом, який дозволяє оцінити розміри нирок і функціональний резерв кровотоку в них, є дуплексна ультрасонографія ниркових судин. Також важливий показник стану функції нирок – оцінка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Якщо розглядати ХХН, найчастіше вона буває діабетичного або змішаного генезу. У 70% пацієнтів з АГ та цукровим діабетом дуже важко ефективно контролювати АТ у нічні години. Так, нічна гіпертензія спостерігається в 22% таких хворих, а недостатнє зниження АТ вночі – майже в половині з них (Moeye et al., 2013). Крім того, в одному з рандомізованих клінічних досліджень показано, що застосування АГП увечері асоційоване із покращенням прогнозу в осіб із ЦД і ХХН (Hermida et al., 2011).

При цьому, відповідно до європейських рекомендацій, цільовий рівень САТ у даної когорти хворих незалежно від віку повинен бути <140 мм рт. ст., але $\geq$ 130 мм рт. ст.

Так, за результатами субаналізу дослідження SPRINT, при зниженні САТ <120 мм рт. ст. в осіб із ШКФ $\leq$ 60 мл/хв/м² зростає ризик СС-подій (Pareek et al., 2019). Контроль ШКФ та рівня калію у крові після початку приймання АГП у пацієнтів із ХХН є обов'язковим. У межах ініціальної антигіпертензивної терапії в таких хворих рекомендоване сумісне використання блокатора РААС із БКК або діуретиками. Проте у випробуванні ACCOMPLISH було показано, що комбінація іАПФ та БКК ефективніша щодо зменшення прогресування ХХН у пацієнтів з АГ, ніж іАПФ та діуретика (Bakris et al., 2010).

Посилаючись на європейські рекомендації, спікерка зазначила, що при лікуванні резистентної АГ у разі неефективності потрібної комбінації АГП до вже призначеної терапії необхідно додати спіронолактон у дозі 25-50 мг або інший діуретик, або α - чи β -блокатори. В дослідженні PATHWAY-2 доведено, що спіронолактон ефективніше за бісопролол і доксазозин знижує АТ за резистентної АГ (Williams et al., 2015).

Л.А. Міщенко представила власне дослідження, в якому порівнювали ефективність еплеренону, спіронолактону, небіволулу та моксонідину в пацієнтів із резистентною АГ (Міщенко та співавт., 2018). Загалом під спостереженням перебували 66 хворих, які отримували стандартну терапію у вигляді фіксованої комбінації блокатора РААС, тіазидного або тіазидоподібного діуретика та БКК у максимально переносимих дозах. Після проведення добового амбулаторного моніторингування (ДМАТ) пацієнтам до вказаного вище лікування почергово додавали 25-50 мг/добу спіронолактону, 25-50 мг/добу еплеренону, 5-10 мг/добу небіволулу та 0,4-0,6 мг/добу моксонідину. Тривалість терапії кожним препаратом становила три місяці. Після завершення кожного етапу проводили офісні вимірювання АТ і ДМАТ.

За отриманими даними, АМР мали найвищу антигіпертензивну активність, і достовірної різниці у дієвому зниженні АТ при застосуванні спіронолактону або еплеренону не виявлено. Обидва АМР продемонстрували значну перевагу щодо зменшення амбулаторного САТ упродовж всієї доби, а також ефективніше знижували АТ порівняно із препаратом центральної дії моксонідином та β -блокатором небіволулом (рисунок).

Варто зауважити, що на тлі тривалого приймання спіронолактону часто виникають побічні явища, зокрема гінекомастія та імпотенція в чоловіків, порушення менструального циклу та гірсутизм у жінок. Тому доцільним є призначення еплеренону, який також підтвердив свою ефективність при резистентній АГ, зокрема, у зарубіжних клінічних дослідженнях (Eguchi et al., 2016).

Як відомо, еплеренон – селективний антагоніст альдостеронових рецепторів із мінімальною афінністю до прогестеронових та андрогенових рецепторів. Еплеренон метаболізується переважно в печінці до неактивних метаболітів і має низьку спорідненість (50%) із білками крові. На сучасному вітчизняному фармринку еплеренон представлений препаратом Еплетор у таблетках по 25 і 50 мг (ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»). Висока селективність лікарського засобу забезпечує його кращу переносимість, зникає ризик виникнення побічних ефектів і розширює можливості застосування. Крім того, Еплетор – препарат із доведеною біоеквівалентністю оригінальному еплеренону, що дозволяє швидко досягати стійкого антигіпертензивного ефекту в осіб із резистентною АГ і попереджати розвиток СС-ускладнень (Grim et al., 2010).

Одним із найчастіших та небезпечних ускладнень АГ є гостре порушення мозкового кровообігу. Так, серед основних факторів ризику мозкового інсульту провідну позицію займає саме АГ (Otite et al., 2017). Своєю чергою інсульт – важливий предиктор виникнення деменції у майбутньому – розвивається у 20-35% пацієнтів (Treves et al., 1997).

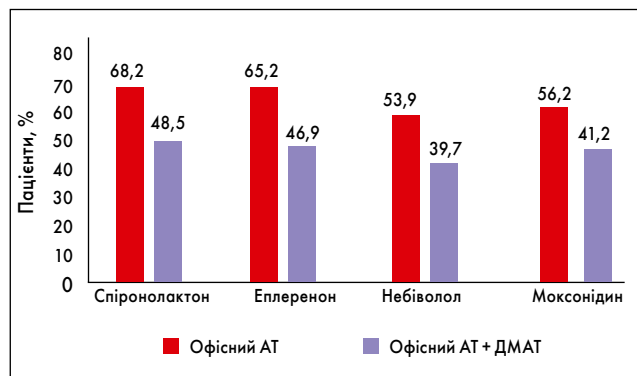


Рисунок. Зіставна ефективність еплеренону та спіронолактону у пацієнтів із резистентною АГ
Примітка: Адаптовано за Л.А. Міщенко та співавт., 2018.



Л.А. Міщенко

На додачу, АГ є самостійним фактором ризику судинної деменції за рахунок зниження перфузії мозкових артерій. За несприятливого перебігу АГ повторні гострі епізоди порушення мозкового кровообігу призводять до розвитку дрібних ішемічних вогнищ у мозку (лакун) й ішемічного пошкодження білої речовини. Це являє собою морфологічний субстрат гіпертонічної енцефалопатії та судинної деменції. Водночас цікавими є результати одного з метааналізів, відповідно до яких рівень АТ визначає когнітивне здоров'я людей віком 35-50 років, а після >70 років підвищений АТ вже не є фактором ризику судинної деменції (Edmin et al., 2016).

Фармакологічною основою лікування деменції різного генезу середнього та тяжкого ступеня є препарати, що впливають на нейромедіаторні системи, – інгібітори ацетилхолін-естерази (донепезил, ривастигмін, галантамін) та антагоністи N-метил-D-аспартатних рецепторів (мемантин). Проте ці групи ліків не рекомендовані для застосування в рутинній клінічній практиці у пацієнтів із легким та помірним ступенем когнітивних порушень судинного походження.

Що стосується впливу антигіпертензивної терапії на розвиток деменції, метааналіз дев'ятох досліджень (29 029 пацієнтів) показав практично відсутність будь-якого позитивного впливу АГП на когнітивну функцію головного мозку (van Middelaar et al., 2018). Дані лише одного випробування Syst-Euro засвідчили про зниження ризику виникнення деменції на тлі тривалого застосування препарату нітрендіпін (Forrete et al., 2002).

Саме тому на сьогодні актуальний пошук додаткових фармакологічних шляхів покращення когнітивної функції у пацієнтів із судинною деменцією. Як відомо, холінергічна система головного мозку відіграє важливу роль у контролі когнітивних і мнестичних функцій. У зв'язку із цим, доцільним є вивчення впливу препаратів із групи центральних холіноміметиків щодо поліпшення когнітивних функцій в осіб з АГ.

Одним із найбільш поширених та вивчених представників цієї групи є холіну альфосцерат – фізіологічний попередник ацетилхоліну (одного з основних медіаторів нервової системи). Дана молекула стимулює холінергічну нейротрансмісію, внаслідок чого покращуються передача нервових імпульсів та пластичність нейрональних мембран, активується церебральний кровотік та стимулюються процеси метаболізму в ЦНС. В Україні холіну альфосцерат представлений препаратом Центролін (ПАТ НВЦ «БХФЗ») для лікування пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями та когнітивними порушеннями.

На базі Інституту кардіології було проведено дослідження щодо клінічної ефективності та переносимості препарату Центролін в осіб із вторинними проявами цереброваскулярної недостатності. Загалом було залучено 40 пацієнтів віком 55-75 років з АГ I-III стадії, 1-3-го ступеня та когнітивними порушеннями <26 балів за монреальською шкалою когнітивної оцінки (MoCA). Усі хворі отримували АГП, статини й антитромбоцитарні препарати за наявності показань. Додатково до основної терапії пацієнтам був призначений препарат Центролін внутрішньовенно краплинно по 1 г/добу (4 мл) протягом семи днів і внутрішньом'язово по 1 г/добу (4 мл) упродовж восьми днів. Когнітивну функцію оцінювали на початку та наприкінці дослідження за допомогою шкали MoCA, таблиці Шульце, символ-цифрового тесту та тесту Струпа.

Як зауважила Лариса Анатоліївна, вже через 15 днів застосування препарату Центролін був виявлений позитивний вплив на когнітивну функцію. Зокрема, спостерігалися збільшення кількості балів за шкалою MoCA, поліпшення показників електроенцефалограми та церебрального кровотоку. Також після завершення курсу лікування пацієнти відмічали покращення пам'яті, самопочуття у вигляді зменшення епізодів головного болю та підвищення працездатності (Міщенко та співавт., 2020).

Таким чином, комбінація адекватної антигіпертензивної, антиромбоцитарної терапії, статинів та холіну альфосцерату (Центролін) дає можливість як попередити розвиток судинної деменції, так і ефективно сповільнити її прогресування.

Підготувала Людмила Оніщук

Електрокардіографія при постійній електрокардіостимуляції: звертаємося до підручника

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією д. мед. н., професора О.І. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «ЕКГ при постійній електрокардіостимуляції».

Електрокардіостимуляція (ЕКС) — це основний метод лікування брадиаритмій, які виникають при синдромі слабкості синусового вузла (СССВ) або атріовентрикулярних (АВ) блокадах і супроводжуються клінічними симптомами, такими як слабкість, задишка, запаморочення або синкопальні стани. З кожним роком можливості імплантованих пристроїв та показання для їхнього використання розширюються. Втім ЕКС переважно виконує коригувальну функцію і не впливає на причину порушень серцевого ритму та провідності (ESC Guidelines, 2013).

З огляду на це, ЕКС не може замінити фармакотерапії фонові хвороби серця. З іншого боку, за потреби імплантований ЕКС дає нагоду безпечно призначати медикаментозні засоби, здатні знижувати частоту серцевих скорочень (ЧСС) та/або сповільнювати проведення імпульсів, наприклад, β -адреноблокатори або антиаритмічні препарати (Первова, 2011). Усі сучасні імплантовані антибрадикардійні пристрої — електронні з доступом до програмування параметрів їхньої роботи, які можуть бути виміряні та змінені за допомогою зовнішнього програматора. До складу системи кардіостимуляції входять імплантований пристрій та електрод, під'єднаний до міокарда певної камери серця.

Передумовою правильної оцінки електрокардіографії (ЕКГ) у пацієнтів із кардіостимуляторами є урахування типу штучного водія ритму, який описують за 5-літерним номенклатурним кодом NASPE/BREG (2001). Перша літера вказує на камеру, яка стимулюється, друга — ту, з якої сприймається сигнал, що управляє виходом імпульсу кардіостимулятора, третя — спосіб відповіді стимулятора на сприйнятий сигнал, четверта — можливість частотної адаптації, п'ята — можливість багатофокусної стимуляції передсердь чи шлуночків (таблиця).

У клінічній практиці найчастіше використовують режими стимуляції VVI, AA1, DDD, DDI, а при застосуванні алгоритму частотної адаптації — VVIR, AAIR, DDDR, DDIR. Для правильної інтерпретації ЕКГ при ЕКС дуже важливо знати запрограмовані стимуляційні параметри пристрою, як-то тип стимулятора, режим стимуляції, частотна адаптація, мінімальна і максимальна частота стимуляції, алгоритми та ін. Для цього лікареві, який здійснює аналіз ЕКГ у пацієнта з імплантованим ЕКС, необхідно ознайомитися з медичною документацією (виписка з історії хвороби, остання роздруковка стимуляційних параметрів пристрою тощо).

Залежно від розташування негативного і позитивного полюсів системи кардіостимуляції, розрізняють монополярну

та біполярну конфігурації ЕКС. При монополярній стимуляції позитивним полюсом є корпус пристрою, а негативним — дистальний кінець ендокардіального електрода. З огляду на велику відстань між електродами на ЕКГ реєструється артефакт стимулу з амплітудою 1 мВ і більше (рис. 1). При біполярній стимуляції обидва полюси розташовані на дистальному кінці ендокардіального електрода, і відстань між ними становить кілька міліметрів. Це збільшує ефективність стимуляції, але артефакт стимулу є низькоамплітудним, а інколи його навіть складно виявити, що суттєво утруднює аналіз ЕКГ (рис. 2). Наголосимо, що при двокамерній стимуляції в одній камері може бути монополярний електрод, а в іншій — біполярний. Біполярний електрод за потреби можна перепрограмувати в монополярний режим.

Параметром, який завжди програмується у будь-якій системі ЕКС, є базовий інтервал стимуляції — час між двома послідовними стимулами ЕКС, що оцінюють у мілісекундах (мс), відповідно до якого визначають базову частоту стимуляції за хвилину.

Режими стимуляції

Режим асинхронної стимуляції шлуночків (VOO) наразі майже не використовують через можливість конкуренції спонтанного ритму серця з ритмом ЕКС. Електрод, який імплантовано у правий шлуночок (ПШ), виконує лише функцію стимуляції, а функції сприйняття (детекції, сенсингу) спонтанних імпульсів немає. З огляду на це, при потраплянні стимулу у фазу вразливості спонтанного серцевого циклу з'являється потенційна можливість провокації небезпечних шлуночкових тахіаритмій.

На сьогодні переважно обирають фізіологічні режими стимуляції, при яких ритм серця стає подібним до такого без ЕКС. Це досягається шляхом розпізнавання кардіостимулятором кожної спонтанної деполяризації серця (хвилі Р або R), що зумовлює блокування наступного стимулу ЕКС; потім починається відлік нового базового інтервалу стимуляції. За відсутності

спонтанної деполяризації камери серця протягом базового інтервалу стимуляції кардіостимулятор наносить на міокард наступний імпульс. Ця ситуація зберігатиметься доти, доки частота спонтанного ритму не стане вищою, ніж частота стимуляції. Таким чином, унеможливорюється конкуренція свого і стимульованого ритмів серця, а стимуляція серця відбувається «за вимогою» (demand-режим).

Інтервал між спонтанним скороченням серця і наступним за ним стимульованим комплексом має назву «вислизаючий інтервал стимуляції», який може дорівнювати базовому інтервалу стимуляції або бути збільшеним на тривалість гістерезису. Останній є параметром стимуляції, який програмується і виконує функцію пошуку кардіостимулятором спонтанних скорочень серця, коли їхня частота нижча, ніж базова частота стимуляції (Трешкур та співавт., 2002). Наприклад, якщо запрограмований базовий інтервал стимуляції становить 1000 мс (60 імпульсів за хвилину), а гістерезис — 200 мс, після розпізнаного спонтанного скорочення серця ЕКС стежитиме за активністю серця не 1000, а 1200 мс (інтервал гістерезису). Якщо протягом цього часу виникне спонтанне скорочення серця, ЕКС почне новий відлік наступного інтервалу гістерезису. Отже, спонтанний ритм серця дещо нижчої частоти, ніж базова частота стимуляції, отримує перевагу над стимульованим.

При активації алгоритму «частота сну/спокою/відпочинку» частота стимуляції завжди нижча, ніж запрограмований базовий показник. Наприклад, з 22:00 до 6:00 частота стимуляції становитиме 50/хв, а в денний час повернеться до запрограмованої базової 60/хв або частоти стимуляції з частотною адаптацією.

Ще одним параметром стимуляції, який можна програмувати, є рефрактерний період ЕКС — час нечутливості кардіостимулятора до електричних сигналів (зазвичай становить 180–450 мс). Якщо спонтанний імпульс виникне у цей період, ЕКС його не сприйме, й артефакт імпульсу з'явиться передчасно — до закінчення вислизаючого інтервалу.

Частотна адаптація застосовується для зміни частоти стимуляції залежно від фізичної активності пацієнта (режими VVIR, AAIR, DDDR, DDIR). Протипоказанням для активації цього алгоритму може бути незадовільна переносимість пацієнтом підвищення частоти



О.І. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

стимуляції, яка призводить до дестабілізації ішемічної хвороби серця, появи аритмій серця або ознак дисфункції міокарда (Трешкур та співавт., 2002).

При стимуляції шлуночків «за вимогою» (режим VVI) електрод, імплантований у ПШ, виконує одночасно сенсорну і стимуляційну функції. При нормальній роботі однокамерного шлуночкового ЕКС можна зареєструвати такі типи комплексів ЕКГ (Григоров та співавт., 1990) (рис. 3):

- нав'язаний — широкий, деформований комплекс QRS, який реєструється після артефакту ЕКС і свідчить про ефективну ЕКС;
- спонтанний — відображає активність власних водіїв ритму і не пов'язаний з артефактом ЕКС;
- зливний — виникає слідом за артефактом стимулу, але за морфологією проміжний між спонтанним та нав'язаним комплексами і свідчить про те, що частина міокарда збуджується стимулом ЕКС, а інша — внаслідок спонтанної деполяризації;
- псевдозливний — спонтанний комплекс, деформований артефактом кардіостимулятора.

Це зумовлено тим, що спонтанна деполяризація розпочалася дещо раніше, ще не була сприйнята стимулятором, і стимул ЕКС був нанесений в абсолютний рефрактерний період міокарда. Зливні та псевдозливні комплекси є поширеними за однакової частоти спонтанного і стимульованого ритмів. У такій ситуації потрібно скерувати пацієнта до спеціалізованого медичного закладу для перепрограмування роботи ЕКС (зазвичай шляхом зниження базової частоти стимуляції). При стимуляції серця з верхівки ПШ нав'язаний (штучний) шлуночковий комплекс значно розширений, у грудних відведеннях має графіку блокади лівої ніжки пучка Гіса (ЛН ПГ), або негативну конкордатність (QS/rS у відведеннях V_1 – V_6) із відхиленням електричної осі серця (ЕОС) вправо і ліворуч, а сегмент ST і зубець Т спрямовані дискордантно до основного зубця стимульованого комплексу QRS (рис. 4).

При стимуляції з вихідного відділу ПШ, яка останнім часом застосовується дедалі частіше, знижуються асинхронізм збудження і скорочення шлуночків.

Табл. 1. Єдиний міжнародний код ЕКС

Позиція літери у номенклатурі коду				
I	II	III	IV	V
Камера, яка стимулюється	Камера, з якої сприймається сигнал	Відповідь на сприйняття	Частотна адаптація	Багатофокусна стимуляція
0 – немає A – передсердя V – шлуночок D (A+V) – обидві камери	0 – немає A – передсердя V – шлуночок D (A+V) обидві камери	0 – немає T – тригер I – інгібіція D (T+I) – обидві функції	0 – немає R – модуляція частоти	0 – немає A – обидва передсердя, або декілька відділів одного передсердя V – обидва шлуночки, або декілька відділів одного шлуночка D (A+V) – багатофокусна стимуляція передсердь і шлуночків

Примітка: Адаптовано та доповнено за A. Bayes de Luna, 2011.

При цьому положення ЕВС є нормальним, або ж вона незначно відхилена ліворуч, зменшується тривалість комплексу QRS, та спостерігається його позитивна конкордантність у грудних відведеннях (Базаєв, 2002). При відновленні спонтанного ритму після періоду тривалої стимуляції ПШ у суправентрикулярних комплексах можуть реєструватися депресія сегмента ST і негативний зубець Т (феномен Шатер'є, «пам'ять серця» або «постстимуляційний синдром»). Феномен Шатер'є імітує зміни ЕКГ при інфаркті міокарда і часто зумовлює його гіпердіагностику (Григоров та співавт., 1990). Тому при шлуночкової стимуляції зміни сегмента ST і зубця Т у стимульованих і спонтанних комплексах потрібно оцінювати з урахуванням клінічних симптомів, результатів біохімічного дослідження крові, ехокардіографії та коронароангіографії.

При стимуляції ПШ імовірно ретроградне проведення імпульсу до передсердь з їхньою наступною деполаризацією — вентрикулоатріальне проведення. Ця ситуація може спостерігатися як у пацієнтів із нормальною АВ-провідністю, так і при її порушенні, але частіше у першому випадку (Кушаковський, 1998). Навіть в осіб із повною АВ-блокадою імпульс інколи проводиться ретроградно до передсердь.

При збереженому вентрикулоатріальному проведенні у відведеннях II, III і aVF після нав'язаного шлуночкового комплексу на сегменті ST переважно реєструється негативний зубець Р. Деполаризація і, відповідно, систола передсердь відбуваються при закритих АВ-клапанах, що часто призводить до появи пульсації вен шиї, головного болю, запаморочення, коливань артеріального тиску, відчуття дискомфорту в ділянці серця, задишки, набряків тощо (Григоров та співавт., 1990; Трешкур та співавт., 2002). Поєднання вентрикулоатріального проведення із клінічною симптоматикою на тлі нормальної роботи кардіостимулятора отримало назву «синдром кардіостимулятора» («пейсмеркерний синдром»). Подовжене вентрикулоатріальне проведення у пацієнтів зі збереженою АВ-провідністю може супроводжуватися появою реципрокних комплексів («ехо-комплексів») (рис. 5), а при двокамерній імовірно виникнення пейсмеркерної тахікардії.

При передсердній електрокардіостимуляції (режим AAI) електрод, імплантований у праве передсердя, виконує одночасно функції стимуляції та сенсорну. При нормальній роботі передсердного ЕКС «за вимогою» за артефактом стимулу реєструється нав'язаний зубець Р. Комплекс QRS має суправентрикулярну форму, а у разі фонового порушення внутрішньошлуночкової провідності — змінено. Крім того, можуть реєструватися спонтанні комплекси P-QRS-T, не пов'язані з артефактами ЕКС. Вони відображають активність суправентрикулярних водіїв ритму (синусового вузла або суправентрикулярних центрів автоматизму (рис. 6). Цей режим стимуляції використовують для корекції брадиаритмій у пацієнтів із CCCB без порушень АВ-провідності, але наразі у подібних ситуаціях перевагу віддають двокамерній ЕКС (режим DDDR) (Трешкур, Бернгард, 2007; ESC Guidelines, 2013).

При ізольованій передсердній стимуляції спонтанна шлуночкова активність (шлуночкова екстрасистолія або парасистолія,

прискорений ідіовентрикулярний ритм, шлуночкова тахікардія) лишається не розпізнаною, і картина ЕКГ має вигляд асинхронної стимуляції в режимі АОО (рис. 7). Ця ситуація не свідчить про порушення функцій ЕКС — стимуляції або синхронізації.

Те, що при стимуляції серця в режимі AAI шлуночковий комплекс зберігає суправентрикулярну форму, дозволяє розпізнати зміни сегмента ST і зубця Т при ішемії міокарда, збільшенні камер серця з їхнім перевантаженням та інших порушеннях реполяризації (рис. 8).

Передсердна стимуляція дозволяє також оцінити стан АВ-провідності за тривалістю інтервалу StP-QRS (від передсердного стимула до початку шлуночкового комплексу), яка в нормі не повинна перевищувати 0,20 с (див. рис. 7). При появі суттєвих порушень АВ-провідності виникає потреба в переході на шлуночкову або двокамерну стимуляцію.

При двокамерній стимуляції один електрод розташований у правому передсерді, а другий — у ПШ, і обидва виконують одночасно функції стимуляції та сенсорну. Спосіб відповіді ЕКС на сприйнятий сигнал може бути як інгібаторний, так і тригерний. При цьому режимі стимуляції, крім базового інтервалу стимуляції, передсердного і шлуночкового рефрактерних періодів ЕКС, програмуються також час АВ-затримки і верхня частота стимуляції шлуночків. Двокамерна стимуляція може застосовуватися в режимах DDD(R), DDI(R), DVI(R), VDD(R) та ін.

Найчастіше використовують режим DDD із Р- та R-інгібіцією і Р-ініціацією. При цьому режимі стимуляції відбувається синхронізація роботи передсердь і шлуночків, зберігається вклад систоли передсердь у серцевий викид, а частота стимуляції шлуночків може визначатися спонтанним ритмом передсердь (Первова, 2011). Стимуляція по передсердному каналу починається у момент зменшення частоти спонтанної передсердної активності нижче від запрограмованої базової частоти стимуляції. Якщо немає спонтанного АВ-проведення імпульсів (АВ-блокада III ступеня), або його тривалість перевищує запрограмовану АВ-затримку, то після її закінчення за стимуляцією передсердь відбувається стимуляція шлуночків.

Спонтанні («свої») зубці Р або R блокують наступний стимул ЕКС і дають початок відліку нових часових інтервалів двокамерної стимуляції. Якщо частота спонтанного ритму передсердь перевищує запрограмовану, стимуляція по передсердному каналу не відбувається, а шлуночки стимулюються лише тоді, коли АВ-проведення немає, або його тривалість перевищує запрограмовану АВ/PV-затримку. Такий режим двокамерної стимуляції називають Р-синхронізованим (рис. 9). АВ-/PV-затримка може бути динамічною: при прискоренні стимульованого або спонтанного передсердного ритму її тривалість зменшується (Базаєв, 2002).

У двокамерних пристроях програмується також максимальна частота стимуляції шлуночків, синхронізована зі спонтанними передсердними скороченнями у співвідношенні 1:1, а також частота, при якій виникає блокада 2:1. Цей алгоритм дозволяє штучно обмежити роботу серця з високою частотою стимуляції шлуночків (наприклад, в осіб з ішемічною хворобою серця).

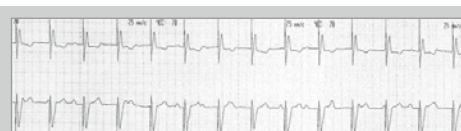


Рис. 1. ЕКГ при монополярній стимуляції шлуночків у режимі VVI з базовою частотою 70/хв

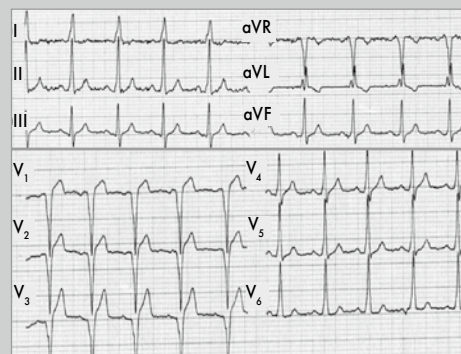


Рис. 2. ЕКГ при біполярній стимуляції шлуночків у режимі Р-синхронізованої двокамерної стимуляції

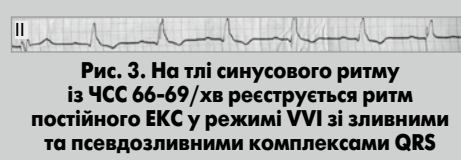


Рис. 3. На тлі синусового ритму із ЧСС 66-69/хв реєструється ритм постійного ЕКС у режимі VVI зі зливними та псевдозливними комплексами QRS



Рис. 4. Ритм постійного ЕКС у режимі VVI з базовою частотою стимуляції 75/хв: у спонтанних комплексах блокада передньої гілки ЛН ПГ із порушеннями реполяризації, які можуть бути зумовлені дрібновогнисьцевими змінами міокарда передньо-верхівково-бічної ділянки лівого шлуночка або «постстимуляційним синдромом»

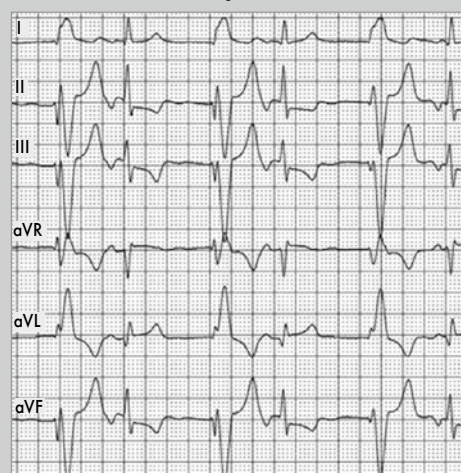


Рис. 5. Ритм постійного ЕКС у режимі VVI: вентрикулоатріальне проведення ініціює появу реципрокних («ехо-») комплексів

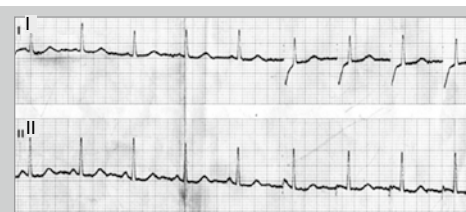


Рис. 6. На тлі синусового ритму із ЧСС 75/хв реєструється ритм постійного ЕКС у режимі AAI з частотою 68/хв



Рис. 7. Фрагмент холтеровського моніторування ЕКГ: ритм постійного ЕКС у режимі AAI, АВ-блокада I ступеня, шлуночкова екстрасистолія

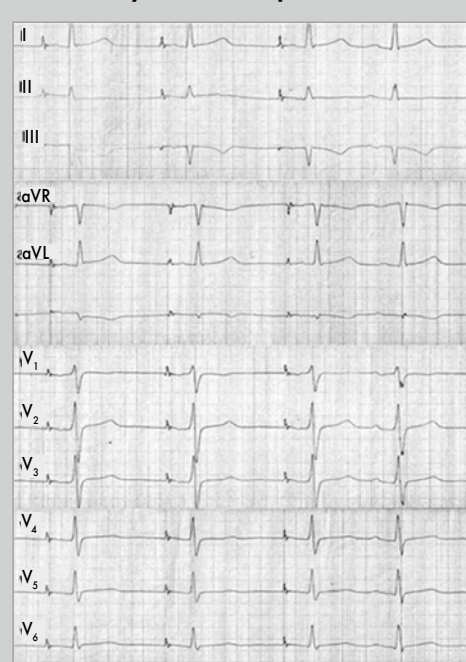


Рис. 8. Ритм постійного ЕКС у режимі AAI з базовою частотою 60/хв: великовогнисьцеві (рубцеві) зміни міокарда нижньої стінки лівого шлуночка

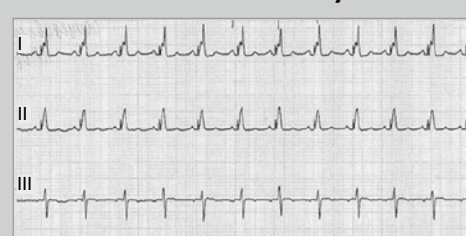


Рис. 9. Ритм двокамерного ЕКС у режимі Р-синхронізації з частотою 74/хв



Рис. 10. Періодика Венкебаха при двокамерній кардіостимуляції

У літніх пацієнтів зазвичай цей параметр програмують на рівні 110-120/хв, а у фізично активних молодого віку — на вищому рівні (переважно 130-140/хв). Водночас, коли частота спонтанних передсердних скорочень перетне межу максимальної Р-синхронізованої стимуляції шлуночків, автоматично збільшиться тривалість PV-затримки (Базаєв, 2002; Toff et al., 2005).

Через деякий час спонтанне передсердне скорочення потрапить у післяшлуночковий передсердний рефрактерний період, стимулятор його «не побачить», і стимуляція шлуночків не відбудеться (імітація АВ-блокади II ступеня 1-го типу) (рис. 10). Якщо частота спонтанного ритму передсердь буде набагато вища за верхню частоту Р-синхронізації, стимуляція шлуночків проходитиме

після кожного другого зубця Р (імітація АВ-блокади II ступеня 2:1).

Двокамерні стимулятори DDD(R) при появі суправентрикулярної тахіаритмії (фібриляція/тріпотіння передсердь) автоматично переключають режим стимуляції на DDI(R) для попередження надто частої стимуляції шлуночків (Toff et al., 2005). При двокамерній стимуляції (режим DDD) на ЕКГ можна зареєструвати чотири варіанти співвідношення між артефактами ЕКС, зубцями Р і комплексами QRS (рис. 11):

- артефакт ЕКС із зубцем Р після нього → запрограмована АВ-затримка → артефакт ЕКС із широким, деформованим комплексом QRS (рис. 12); здійснюється стимуляція і передсердь, і шлуночків — двокамерна передсердно-шлуночкова стимуляція;

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 44

- артефакт ЕКС із зубцем Р після нього → спонтанне АВ-проведення і «свій» комплекс QRS; здійснюється стимуляція серця в режимі AAI; зубець Р (без артефакту ЕКС перед ним) → запрограмована АВ-затримка → артефакт ЕКС зі штучним комплексом QRS – режим Р-синхронізованої стимуляції шлуночків (див. рис. 9);
- синусові комплекси Р-QRS-T, частота яких перевищує базову частоту стимуляції, а тривалість АВ-проведення менша від запрограмованої АВ-затримки.

Таким чином, при двокамерній стимуляції можливі різні частотно-часові характеристики роботи ЕКС із реєстрацією зливних і псевдозливних шлуночкових та передсердних комплексів. Сучасні двокамерні стимулятори з великою кількістю програмованих параметрів і алгоритмів наразі розглядаються як найбільш фізіологічні режими стимуляції (Базаєв, 2002; ESC Guidelines, 2013).

При двокамерній стимуляції в режимах DDD(R) за збереженого вентрикулоатріального проведення можливе виникнення пейсмеркерної тахікардії, коли одним із сегментів петлі рієнтри є стимулятор (рис. 13). Тривалість циклу тахікардії дорівнюватиме сумі часу АВ-затримки і вентрикулоатріального проведення.

Порушення в системі кардіостимуляції часто зумовлені зміною сприйняття ЕКС спонтанних передсердних та/або шлуночкових скорочень, а також зовнішніх електромагнітних сигналів (порушення чутливості у вигляді її зменшення/збільшення – гіпо-/гіперсенсинг відповідно). Гіпосенсинг (гіподетекція) може призвести до конкуренції спонтанного

ритму серця з ритмом кардіостимулятора. У цьому разі на ЕКГ реєструється картина асинхронної стимуляції (рис. 14). Частіше трапляється передсердна гіподетекція, ніж шлуночкова. Але при останній з'являється потенційна можливість провокації небезпечних шлуночкових тахіаритмій (запуск фібриляції шлуночків) при потраплянні шлуночкового стимулу в фазу вразливості спонтанного серцевого циклу. За двокамерної стимуляції частіше спостерігається порушення детекції зубця Р передсердним електродом, тоді втрачається режим Р-синхронізованої стимуляції шлуночків. Для подолання таких ускладнень потрібне перепрограмування роботи ЕКС або корекція положення електрода (Первова, 2011).

Гіперсенсинг (гіперчутливість) зумовлений тим, що ЕКС неадекватно сприймає електричні сигнали: внутрішні (наприклад, передсердний електрод сприймає електричні процеси у шлуночках – зубця R і T) або зовнішні (електромагнітні перешкоди та шуми, міопотенціали скелетних м'язів тощо). Частотою причиною затримки появи наступного імпульсу ЕКС є міопотенційна інгібіція, пов'язана з блокуванням роботи ЕКС потенціалами м'язів грудної клітки при їхньому скороченні (рис. 15). У «стимулятор-залежних» хворих у цей час з'являються тривалі паузи із втратою свідомості.

Відсутність «захоплення» (неефективний стимул) – відсутність відповіді міокарда на артефакт ЕКС (рис. 16) може бути зумовлена як порушенням роботи ЕКС, так, зокрема, іншими причинами, як-то дислокація електрода, дефект його ізоляції або перелом, порушення контакту електрода з корпусом ЕКС, перфорація електродом



Рис. 11. Можливі варіанти співвідношення між артефактами ЕКС, зубцями Р і комплексами QRS при двокамерній стимуляції (режим DDD)



Рис. 12. Ритм двокамерного ЕКС у режимі послідовної передсердно-шлуночкової стимуляції з частотою 60/хв



Рис. 13. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ: ритм двокамерного ЕКС, пароксизм пейсмеркерної тахікардії



Рис. 14. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ: шлуночковий гіпосенсинг та періодична неефективна стимуляція (відсутність «захоплення»)



Рис. 15. Фрагмент холтерівського моніторингу ЕКГ: ритм постійного ЕКС у режимі VVI, блокування роботи кардіостимулятора через міопотенційну інгібіцію



Рис. 16. Ритм постійного ЕКС у режимі VVI з базовою частотою стимуляції 75/хв та періодами неефективної стимуляції з виникненням паузи тривалістю 3,4 с

міокарда, підвищення порогу стимуляції тощо. Лікар функціональної діагностики не може виявити конкретної причини неефективної стимуляції, він лише констатує факт і скеровує пацієнта до спеціалізованого відділення (Базаєв, 2002).

У більшості випадків для оцінки роботи імплантованих пристроїв достатньо здійснити періодичну реєстрацію ЕКГ

у момент появи клінічних симптомів. З огляду на це найкращим співвідношенням вартості та ефективності характеризуються технології фрагментарного транстелефонного моніторингу ЕКГ, які забезпечують оперативне отримання інформації про стан пацієнта і не потребують обов'язкового візиту пацієнта до клініки.

3y

Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії у невідкладній кардіології»

під редакцією члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора **О.М. Пархоменка**.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, основані на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

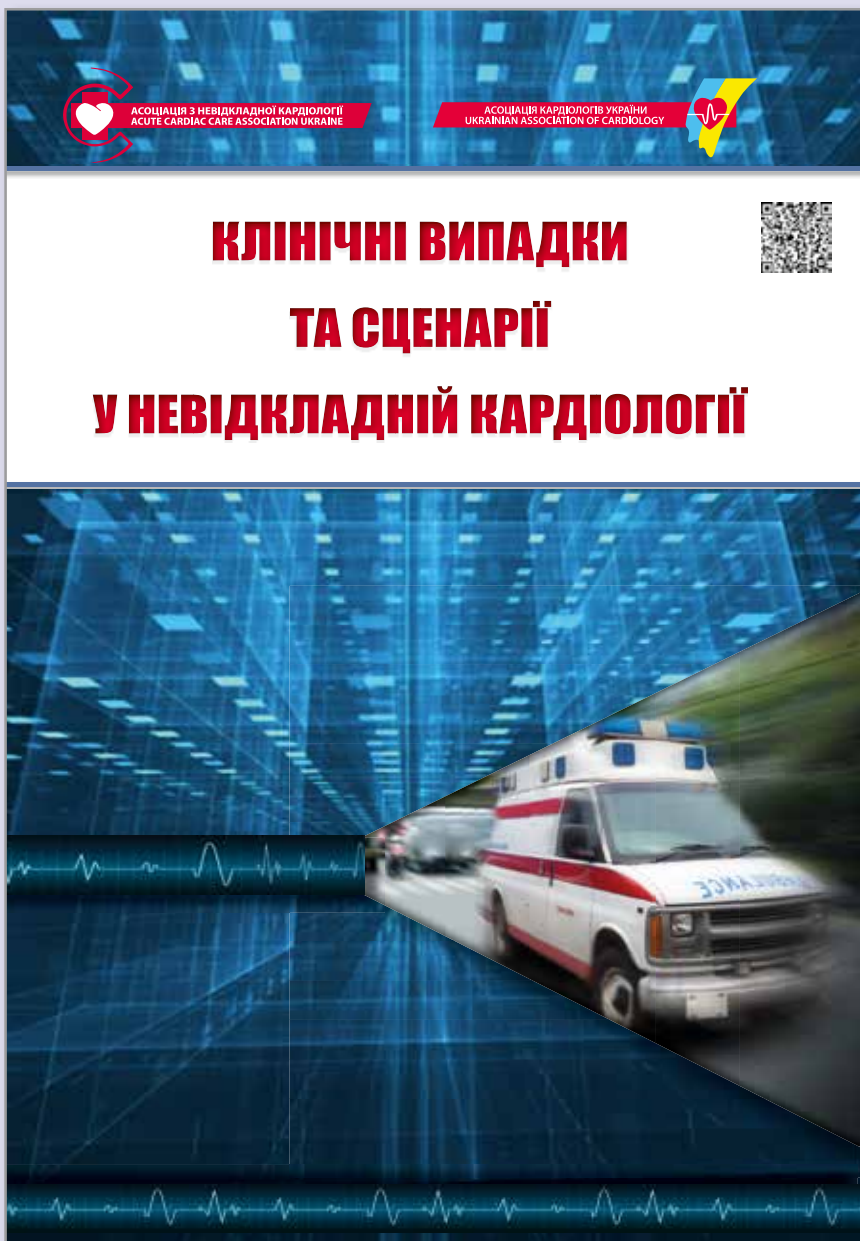
У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зіставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті
www.health-ua.com

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ ТА СЦЕНАРІЇ У НЕВІДКЛАДНІЙ КАРДІОЛОГІЇ



Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та фібриляцією передсердь

Наявність фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) асоційована з високою вірогідністю розвитку ішемічних, геморагічних подій та летальних наслідків. Своїм баченням проблеми коморбідності ГКС та ФП, складності вибору й особливостей оптимальної антитромбоцитарної терапії, а також шляхів мінімізації ризику кровотеч у таких хворих поділився провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Олег Ігорович Іркін.

Олегу Ігоровичу, розкажіть, будь ласка, наскільки гострою є проблема коморбідності ГКС із ФП? Яка ситуація в Україні порівняно зі світовими показниками?

На даний час проблема поєднання даних патологій у хворого є дуже важливою незважаючи на значущі відмінності у поширеності ФП при ГКС. Так, за результатами досліджень двадцятирічної давності (ISIS та GISSI), показник становив 4-7,7%, а випробувань 2015-2017 рр. — 14-17%.

У нашому центрі відповідно до бази даних, що нараховує більш ніж 2 тис. пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ), частка ФП складає 4,5%. ФП призводить до значного зростання ризику тромбоемболічних ускладнень, ІМ — ішемічних та тромботичних подій. Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) також асоційоване з суттєвою вірогідністю розвитку тромбозу, в даному випадку — коронарного. На додаток, така процедура пов'язана з високим ризиком кровотеч, як, утім, антитромбоцитарна й антикоагулянтна терапія (рис. 1). Саме баланс між тромбозом і кровотечею — основна проблема в лікуванні поєднання ГКС та ФП.

Які особливості призначення анти-тромбоцитарної терапії у пацієнтів із цією поєднаною патологією?

Безумовно, антитромбоцитарна терапія при коморбідності ГКС і ФП відрізняється від стандартної при ГКС. Розбіжності полягають у необхідності застосування антикоагулянтного лікування — антагоністів вітаміну К (АВК) або прямих оральних антикоагулянтів (ПрОАК). Беручи до уваги, що у разі розвитку ГКС значення за шкалою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією/тріпотінням передсердь (CHA₂DS₂-VASc) становить 1 бал, показане призначення антикоагулянтної терапії (клас рекомендацій Іа, рівень доказовості В). Якщо ж хворий віком >65 років, страждає на супутню артеріальну гіпертензію або наявні інші критерії шкали, оцінка за CHA₂DS₂-VASc складає ≥2 балів, і застосування антикоагулянтної терапії є обов'язковим (клас рекомендацій І, рівень доказовості А).

Зміни в антитромбоцитарному лікуванні стосуються насамперед вибору блокаторів P2Y₁₂-рецепторів тикагрелору або прасугрелу — препаратів, що є першою лінією подвійної антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ГКС, особливо при проведенні процедури стентування коронарної артерії, а також клопидогрелю. Крім того, можливе призначення комбінації блокатора P2Y₁₂-рецепторів та ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або лише блокатора P2Y₁₂-рецепторів з антикоагулянтним лікуванням, так званих потрійної та подвійної антитромбоцитарної терапії.

Якими є критерії вибору інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів відповідно до клінічних досліджень і актуальних настанов від авторитетних наукових товариств?

Згідно з даними чотирьох клінічних випробувань PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS та ENTRUST-AF PCI,

вибір блокатора P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів був зроблений дослідниками. З-поміж усіх доступних препаратів клопидогрелю обрали 94,4% у дослідженні PIONEER AF-PCI, 92,6% — AUGUSTUS, 92,4% — ENTRUST-AF PCI і 88% — RE-DUAL PCI. Згідно з субаналізом випробування RE-DUAL PCI, застосування тикагрелору в 12% показало збільшення кількості кровотеч, що було очікуваним, а також ішемічних подій.

Відповідно до сучасних рекомендацій, клопидогрелю залишається інгібітором P2Y₁₂ вибору при лікуванні пацієнтів із ГКС та ФП. Незважаючи на те що у рекомендаціях 2019 р. щодо лікування хронічного коронарного синдрому використання тикагрелору та прасугрелу в подвійній терапії з антикоагулянтном дозволене, положення із класом рекомендацій ІІb та рівнем доказовості С практично не застосовується.

Тож якій антитромботичній терапії слід віддавати перевагу — подвійній чи потрійній? Якими є алгоритм призначення та тривалість лікування?

Питання щодо призначення подвійної або потрійної терапії при ГКС/стентуванні та ФП стоїть вже давно. У 2012 р. було завершено дослідження WOEST, за результатами якого подвійне лікування клопидогрелем та антикоагулянтном продемонструвало переваги над потрійним впродовж перших тижнів стосовно зниження ризику кровотечі та надалі протягом місяця — зменшення смертності серед пацієнтів. До 2015 р. за даними вже 15 випробувань було доведено ефективність подвійної терапії без АСК щодо запобігання розвитку кровотеч, а також зниження вірогідності розвитку ішемічних та емболічних подій.

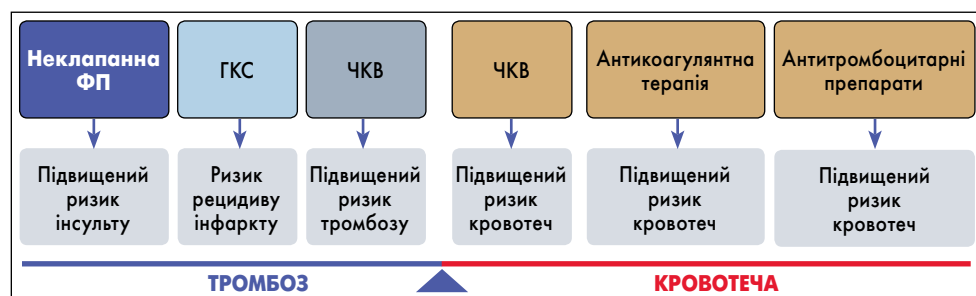
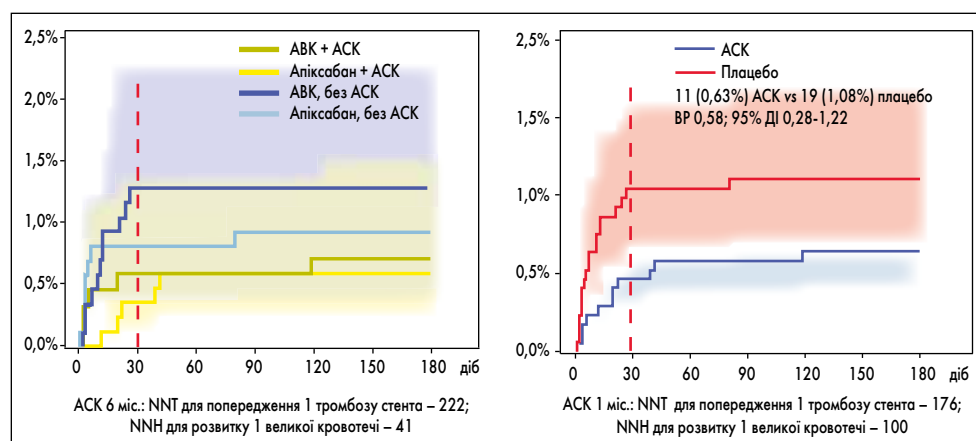


Рис. 1. Проблема балансу між ризиком кровотечі та тромбозу в пацієнтів із ФП, які перенесли ЧКВ
Примітка: Адаптовано за G.Y.H. Lip et al., 2019.



O.I. Irkin

Варто зауважити, що у трьох консенсусних документах Європейського товариства кардіологів (ESC), Північної Америки і Канади тривалість потрійної терапії обмежена перипроцедурним проміжком, що становить від одного до семи днів. Пролонговане застосування потрійного лікування поширюється на перший місяць після ГКС і стентування. Даний часовий період зберігається для пацієнтів із високим ішемічним і низьким геморагічним ризиком.

До того ж таку тривалість визначено відповідно до дослідження AUGUSTUS, в якому показано, що гострий тромбоз стента відбувається протягом першого місяця після ГКС і ЧКВ, далі криві йдуть паралельно, тромбозів немає (рис. 2). ЧКВ було проведено у 3498 пацієнтів, тромбоз стента мав місце у 57 (1,6%), із них 30 (0,87%) випадків — підтверджених або вірогідних упродовж шести місяців спостереження; 80% подій спостерігалося протягом перших 30 діб після стентування.

Пане Олеже, розкажіть докладніше, яким чином мінімізувати ризики великих/фатальних кровотеч?

Підвищення ризику кровотечі — це неминуча ціна проведеної антикоагулянтної терапії в комбінації з антитромбоцитарною. Про це написав 1996 р. Е.М. Hylek, втім зауваживши, що при застосуванні антикоагулянту має місце одна велика кровотеча, але вдається запобігти розвитку десяти інсультів. Для того щоб мінімізувати вірогідність кровотечі, насамперед потрібно призначати правильні дози препаратів.

Якщо ми говоримо про АВК, необхідно підтримувати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у межах 2,0-3,0, хоча в багатьох рекомендаціях у контексті використання потрійної терапії вказується показник 2,0-2,5. Однак такий проміжок утримати дуже складно, тим паче що це треба робити як мінімум 70% часу. Якщо ми говоримо про ПрОАК, то для кожного препарату існує свій протокол призначення повної або зниженої дози.

Другим важливим фактором ризику кровотеч є стан здоров'я пацієнта, зокрема наявність коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, сечокам'яної хвороби, ураження судин головного мозку тощо. Необхідно лікувати супутні захворювання у повному обсязі. На додаток, доцільне виконання гастропротекції, на момент проведення потрійної терапії — рутинне призначення блокаторів протонної помпи всім пацієнтам. Отже, трьома ключовими чинниками мінімізації ризику кровотеч є правильно підібрана доза препаратів, гастропротекція та належне лікування супутньої патології.

Підготувала **Юлія Паламарчук**

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Тіара Дуо

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

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

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



Тіара Тріо®

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

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

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

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

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

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

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

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

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

* АГ – артеріальна гіпертензія