



## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



№ 3 (70)  
червень 2020 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,  
професор  
**Леонід Воронков**

Нові можливості поліпшення  
клінічного прогнозу  
в амбулаторних пацієнтів  
із тяжкою хронічною  
серцевою недостатністю

Читайте на сторінці **15**



Кандидат медичних наук  
**Наталія Ткач**

Особливості діуретичної  
терапії при серцевій  
недостатності: проблеми  
та шляхи розв'язання

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Ірина Головач**

Ураты и когнитивное  
здоровье: до какого  
уровня безопасно  
снижать концентрацию  
мочевой кислоты?

Читайте на сторінці **31**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Лариса Міщенко**

Артеріальна гіпертензія:  
складні запитання –  
прості відповіді

Читайте на сторінці **37**



Кандидат медичних наук  
**Галина Мостбауер**

Ураження  
серцево-судинної системи  
при системних  
некротизувальних  
васкулітах

Читайте на сторінці **44**



**СТАБІЛЬНА  
СТЕНОКАРДІЯ  
ОБМЕЖУЄ ФІЗИЧНУ АКТИВНІСТЬ  
ПАЦІЄНТІВ (1,2)**



**СУТТЄВО ЗМЕНШУЄ ТЯЖКІСТЬ І ЧАСТОТУ НАПАДІВ  
СТЕНОКАРДІЇ ТА ПОЛІПШУЄ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ<sup>(3)</sup>**

У вибраній популяції зі стабільною стенокардією та супутньою патологією

### Скорочена інструкція до застосування препарату Ранекса® (ранолазин)

**Склад:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ранолазин-ну 500 або 1000 мг.  
**Показання.** Лікування стабільної стенокардії.  
**Протипоказання.**  
• Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.  
• Тяжкі ниркові порушення (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).  
• Печінкова недостатність середнього або важкого ступеня.  
• Одночасне призначення потужних інгібіторів СУР3А4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон).  
• Одночасне призначення антиаритмічних засобів класу Іа (наприклад, хінідин) або класу ІІІ (наприклад, дофетилід, соталол), крім аміодарону.

**Побічні реакції.** Запори, блювання, нудота, астения, анорексія, тривога, безсоння, сплутаність свідомості, галюцинації, запаморочення, головний біль та інші.  
**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Інгібітори СУР3А4 чи Р-гр. Ранолазин є субстратом цитохрому. Інгібітори СУР3А4 підвищують концентрацію ранолазину в плазмі крові. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату. Ранолазин є субстратом Р-гр. Інгібітори Р-гр (наприклад, циклоспорин, верапаміл) підвищують концентрацію ранолазину в плазмі. Можливо, буде необхідно знизити дозу препарату. Існує теоретичний ризик, що при одночасному лікуванні ранолазином та іншими препаратами, що подовжують інтервал QTc, може виникнути фармакодинамічна взаємодія та підвищитися можливий ризик шлуночкових аритмій.

1. Michael McGillion et al. Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self-management education trial. Can J Cardiol. 2008 Oct; 24(10): 759–764.  
2. Fihn et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. Vol. 60, No. 24, 2012.  
3. Mulhstein J.B. et al.; Drugs R D 2013; 13 (3): 207–213.  
Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу РАНЕКСА® 500/ РАНЕКСА® 1000 №978 від 26.04.2019 р. П. П. МОЗ України № UA/13676/01/01; № UA/13676/01/02.

**Виробник** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.  
**Адреса Представництва** «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

UA\_Ran-05-2019\_V2\_press. Дата затвердження до друку 05.12.2019 р.

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# КОПЛАВІКС®

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

**Тривала прихильність до подвійної антитромбоцитарної терапії — ключовий фактор зниження ризику атеротромботичних подій<sup>2, 3</sup>**



**Інформація про препарат КОПЛАВІКС®** таблетки, вкриті оболонкою. Склад. Діючі речовини: клопідогрель, кислота ацетилсаліцилова; 1 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 триместр 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-

## ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ:

**зменшення кількості та кратності прийому таблеток<sup>2, 4</sup>**

## ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ

**пацієнтів до лікування<sup>2, 4</sup>**

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, симпозиумах 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 Invest. 2015; 35: 833–842. 4. Deharo P. et al. International Journal of Cardiology, 2014; 172: e1–e2.

# Порівняння ефективності клопідогрелю та тикагрелору або прасугрелу в літніх пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST

**У сучасних настановах зазначено, що тикагрелор або прасугрел є рекомендованими препаратами для потужного інгібування функції тромбоцитів у пацієнтів після гострого коронарного синдрому (ГКС). Однак даних щодо оптимального пригнічення агрегації тромбоцитів при використанні цих препаратів у літніх хворих замало. М. Gimbel et al. провели дослідження POPular AGE з метою вивчення ефективності й безпеки клопідогрелю порівняно з тикагрелором або прасугрелом у пацієнтів старшої вікової категорії з ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбпST). Представляємо до вашої уваги огляд отриманих результатів, опублікованих у виданні Lancet (2020; 395: 1374-1381).**

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТ), що включає ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів, відіграє важливу роль у профілактиці рецидивів тромботичних ускладнень у пацієнтів із ГКСбпST. У наявних настановах йдеться про необхідність застосування потужніших інгібіторів P2Y<sub>12</sub> тикагрелору або прасугрелу порівняно із клопідогрелем в осіб із ГКС, якщо немає значущого ризику кровотечі (Roffi et al., 2016; Valgimigli et al., 2018). Ця рекомендація ґрунтується на результатах випробувань TRITON-TIMI 38 і PLATO, в яких було показано перевагу прасугрелу й тикагрелору над клопідогрелем у зменшенні випадків серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту (Wiviott et al., 2007; Wallentin et al., 2009). З віком пацієнти мають вищий ризик розвитку кровотечі і тромботичних подій, що ускладнює оптимальний вибір антитромбоцитарної терапії (Piccolo et al., 2017; Chandrasekhar et al., 2020).

Проте у дослідженні TRITON-TIMI 38 не було виявлено клінічної користі при застосуванні прасугрелу в підгрупі літніх пацієнтів (≥75 років) через вищу частоту кровотеч. Тому призначення цього препарату пацієнтам даної вікової категорії не рекомендоване, або лише з коригуванням дози. Хоча ефект тикагрелору в дослідженні PLATO не було визначено залежним від віку, кровотечі, пов'язані з його використанням (зокрема фатальні), були частішими, особливо у літніх хворих, ніж при лікуванні клопідогрелем (Husted et al., 2012). З огляду на ці дані, перевага тикагрелору в пацієнтів даної підгрупи видається суперечливою. Тому М. Gimbel et al. (2020) мали на меті визначити оптимальний інгібітор P2Y<sub>12</sub> для призначення особам віком ≥70 років із ГКСбпST шляхом аналізу ефективності й безпеки клопідогрелю порівняно з тикагрелором або прасугрелом.

## Матеріали й методи дослідження

### Дизайн дослідження та характеристики учасників

POPular AGE – відкрите рандомізоване контрольоване клінічне випробування, проведене у 12 клініках Нідерландів з 10 червня 2013 р. по 17 жовтня 2018 р. (Qaderdan et al., 2015). Загалом 1002 пацієнти віком ≥70 років із ГКСбпST рандомним чином розподілили на групи у співвідношенні 1:1 для отримання клопідогрелю, тикагрелору або прасугрелу на додачу до стандартного лікування (Thygesen et al., 2012). Дані учасників обох груп були добре збалансовані за базовими характеристиками. Середній вік хворих становив 77 років (чоловіки – 64%, жінки – 36%), у 36% мало місце порушення функції нирок, визначене як орієнтовна швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Інгібітор P2Y<sub>12</sub> отримували 98% пацієнтів після включення у дослідження та до моменту рандомізації.

Основними критеріями виключення були протипоказання до одного з інгібіторів P2Y<sub>12</sub>, наявність ГКСбпST під час застосування ПАТ, клінічно значуща кількість тромбоцитів або рівень гемоглобіну поза нормального діапазону значень, серйозні операції протягом 90 днів до рандомізації, кардіогенний шок або очікувана тривалість життя <1 року на момент відбору. Протокол випробування був затверджений етичним комітетом з акредитації клінічних досліджень. Усі пацієнти надали письмову згоду на участь у дослідженні. Лікування було відкритим: і пацієнти, і лікарі знали про призначену стратегію терапії.

### Терапевтичні заходи

Після включення у дослідження та перед рандомізацією пацієнтам було призначено інгібітор P2Y<sub>12</sub> згідно з місцевим протоколом. У хворих, що не отримували інгібітор P2Y<sub>12</sub> до рандомізації, застосовували навантажувальну дозу клопідогрелю 300/600 мг або тикагрелору 180 мг, або прасугрелу 60 мг, а потім підтримувальну дозу впродовж 12 місяців (75 мг/добу клопідогрелю, 90 мг тикагрелору двічі на день або 10 мг/добу прасугрелу). Пацієнти, які отримували прасугрел, приймали підтримувальну дозу 5 мг/добу за наявності таких критеріїв, як вік ≥75 років чи маса тіла <60 кг. Учасникам, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), прасугрел не призначали. На додачу, 475 (95%) із 502 пацієнтів, рандомізованих для призначення тикагрелору або прасугрелу, отримували тикагрелор, тому далі йтиме мова лише про групу тикагрелору.

Попереднє лікування інгібітором P2Y<sub>12</sub> перед коронарографією також виконували на розсуд лікаря. Додаткову антитромботичну терапію проводили відповідно до місцевих стандартів. У підгрупі пацієнтів було взято зразок крові для вивчення поліморфізму гена CYP2C19 після завершення дослідження. Впродовж одного року спостереження науковці аналізували медичні

картки пацієнтів та, за потреби, медичні записи лікарів загальної практики щодо клінічних наслідків та несприятливих ефектів терапії. З метою підвищення точності даних хворі мали заповнити анкету через місяць та рік після поступлення до лікарні, відповівши на запитання щодо дотримання режиму лікування, повторних госпіталізацій і кровотеч.

### Клінічні наслідки

Проведене дослідження передбачало два основні клінічні результати. Першим первинним наслідком був розвиток кровотечі, визначеної як велика або незначна кровотеча згідно з критеріями випробування PLATO, що потребувала медичного втручання (Wallentin et al., 2009). Другий первинний наслідок полягав в оцінюванні чистої клінічної користі (ЧКК) з огляду на смерть через загальні причини, інфаркт міокарда, інсульт та велику чи незначну кровотечу за PLATO (Thygesen et al., 2012). Вторинні результати включали окремі компоненти при аналізі ЧКК з урахуванням летальності через серцево-судинні події, тромбоз стента, невідкладної реваскуляризації, нестабільної стенокардії та ТІА (Cutlip et al., 2007).

### Статистичний аналіз

Згідно із проведенням аналізом, частота кровотечі як первинний результат становила 17% у групі тикагрелору або прасугрелу та 10% – клопідогрелю (Dewilde et al., 2013). Відповідно до оцінки ЧКК, показник склав 36% серед пацієнтів, що отримували тикагрелор чи прасугрел, та 30,8% – клопідогрель. Первинний аналіз безпеки та ЧКК був зроблений на підставі оцінки даних залежно від призначеного лікування (ІТТ-аналізу), що ґрунтувалася на визначенні часу до настання події від рандомізації до першого випадку. Аналіз за протоколом включав усіх пацієнтів, які приймали щонайменше одну дозу досліджуваного препарату. Вторинні наслідки оцінювали на основі ІТТ-аналізу. Були використані тест Каплана – Мейєра та логарифмічний ранговий тест

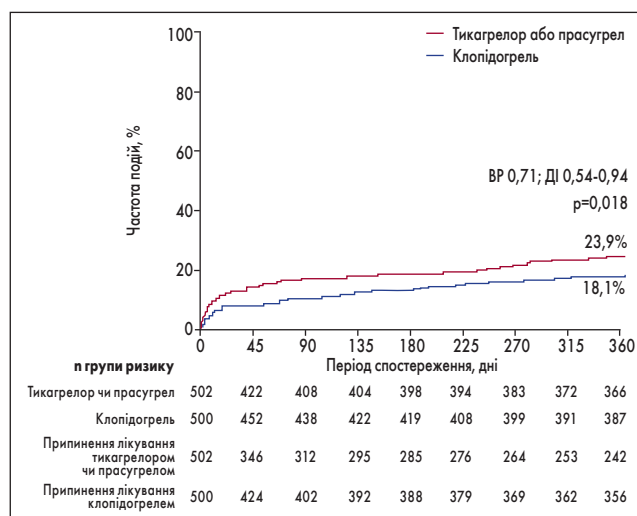


Рис. 1. Крива Каплана – Мейєра для первинних наслідків щодо розвитку кровотеч

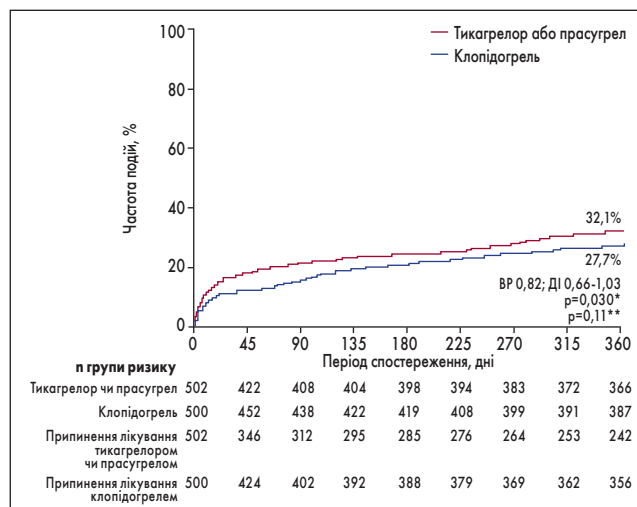


Рис. 2. Крива Каплана – Мейєра для первинної ЧКК  
Примітки: \* Значення p для не меншої ефективності, \*\* значення p для клінічної переваги.

для перевірки значущих відмінностей у результатах при застосуванні клопідогрелю та тикагрелору або прасугрелу. Відносний ризик (ВР) та 95% довірчий інтервал (ДІ) визначали за допомогою регресії Кокса. Усі тести були двосторонніми; значення  $p < 0,05$  слугували для відображення статистичної значущості.

### Результати дослідження

Загалом 891 із 1002 пацієнтів виконали коронарографію, з них 460 із 891 після рандомізації. Після виписки 845 із 986 хворих призначили АСК, а 184 із 993 приймали пероральний антикоагулянт на додаток до інгібітора P2Y<sub>12</sub>. Під час наступного спостереження передчасно припинили використовувати досліджуваний засіб або перейшли на інший 238 із 502 учасників групи тикагрелору порівняно з 112 із 500 пацієнтів – клопідогрелю. Основними причинами завершення лікування тикагрелором або переключення на інший препарат були задишка, супутнє використання не-вітамін-К-залежних пероральних антикоагулянтів і кровотеча, а клопідогрелем – перегляд діагнозу, кровотеча та перенесене аортокоронарне шунтування (АКШ).

Із 78 пацієнтів групи клопідогрелю, яким проводили АКШ під час перебування у стаціонарі, 56 виписали із продовженням застосування клопідогрелю (через рік спостереження 52 хворих досі приймали препарат). Із 87 учасників групи тикагрелору 49 осіб після перенесеного АКШ виписали із продовженням використання тикагрелору (через рік спостереження 35 хворих досі приймали препарат). Середня тривалість впливу досліджуваного засобу в групі клопідогрелю та тикагрелору становила 365 та 324 дні відповідно.

При оцінюванні первинного результату кровотечі згідно з критеріями PLATO через 12 місяців лікування були значно рідшими у групі клопідогрелю (у 18%), ніж тикагрелору (у 24%) (рис. 1). Сукупна ЧКК з огляду на смерть через загальні причини, інфаркт міокарда, інсульт та велику чи незначну кровотечу за PLATO через 12 місяців спостерігалася у 28% пацієнтів, які отримували клопідогрель, порівняно з 32% – тикагрелор (рис. 2). Окрім того, частота великих та фатальних кровотеч, не пов'язана з АКШ, була значно нижчою у групі клопідогрелю, ніж тикагрелору.

### Обговорення

Було продемонстровано, що лікування клопідогрелем асоційоване зі значно нижчою частотою кровотеч порівняно з тикагрелором при оцінці сукупного основного результату терапії, а також щодо великих/фатальних кровотеч, що не корелювали з АКШ. Ці переваги клопідогрелю не були врівноважені збільшенням числа тромботичних подій чи зниженням загальної ЧКК.

Варто підкреслити, що важливо зважувати переваги потужнішої антитромбоцитарної терапії та пов'язану з нею ймовірність кровотечі. Проведене дослідження показало, що даний ризик можна значно знизити шляхом використання клопідогрелю замість тикагрелору в літніх пацієнтів. Також слід зауважити, що виживаність хворих, які отримували тикагрелор, була кращою порівняно із такими на клопідогрелі, однак дослідники не змогли виявити міжгрупові статистичні відмінності щодо смерті через загальні причини.

Прихильність пацієнтів до лікування тикагрелором була значно нижчою, ніж клопідогрелем. Лише 53% учасників продовжували приймати потужніші інгібітори P2Y<sub>12</sub> порівняно із 78% на клопідогрелі протягом 12 місяців спостереження. Основними причинами припинення терапії були кровотечі, інші побічні ефекти (переважно задишка) та потреба у використанні пероральних антикоагулянтів. Тож у зв'язку із цим більшість пацієнтів перейшли на клопідогрель згідно з місцевим протоколом лікування.

Серед ключових обмежень випробування слід відмітити відкритий дизайн, оскільки обізнаність щодо розподілу лікування могла вплинути на прийняття рішення стосовно терапії після рандомізації. Також мала місце значна частка пацієнтів, що вибули з дослідження; однак це було більшою мірою пов'язано із труднощами проведення рандомізованих контрольованих випробувань за участю літніх пацієнтів.

### Висновки

POPular AGE – наймасштабніше завершене рандомізоване дослідження, присвячене застосуванню антитромбоцитарної терапії у літніх хворих на ГКСбпST, в якому були отримані сприятливі результати лікування клопідогрелем порівняно з тикагрелором. Ці дані потребують підтвердження у майбутніх випробуваннях, щоб оновити рекомендації щодо антитромбоцитарної терапії у цієї когорти пацієнтів. Таким чином, у літніх хворих, особливо з підвищеним ризиком розвитку кровотеч, клопідогрель може бути стратегією першої лінії. Адаптація використання препарату пов'язане з меншою кількістю кровотеч без підвищення показників сукупної кінцевої точки, що включає смерть через загальні причини, інфаркт міокарда, інсульт та кровотечі.

Підготувала **Олена Коробка**

# Корамаг®

## зручне поєднання В ОДНІЙ КАПСУЛІ

### ПІД ЧАС ПРИЙОМУ ДІУРЕТИКІВ



#### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

**Склад:** хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин. 1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг.

**Лікарська форма.** Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонального стану серцево-судинної системи. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тону м'язів та зменшенню втомлюваності; Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи; Рутин та коензим Q10 мають науково підтверджені антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. **Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем!** **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

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

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

1. Склад згідно листку-вкладишу. 2. Один з популярних препаратів Калію/Магнію на ринку України UA/7315/01/01. 3. О.М. БАРИНА. Можливості коензиму Q<sub>10</sub> в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму. Ліки України №6 (172) / 2013. С.19-25.

Дослідження ПАРТНЕР: пацієнти з остеоартрозом  
мають високий ризик розвитку серйозних серцево-судинних подій

У червні на базі освітньої платформи Doctor Thinking відбулося онлайн-засідання ревматологічної школи ПАРТНЕР під керівництвом президента Асоціації ревматологів м. Києва, завідувача кафедри внутрішніх хвороб № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професора Олега Борисовича Яременка. Під час заходу було вперше представлено результати широкомасштабного вітчизняного епідеміологічного дослідження ПАРТНЕР. Також розглядалися важливі проблеми сучасної фармакотерапії ОА, зокрема питання безпечного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Як відомо, ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів: на нього страждає понад 10% населення всієї земної кулі. В Україні поширеність ОА становить 3% (близько 1 млн хворих). Зазвичай пацієнти з ОА – особи похилого віку, що мають коморбідну патологію, як-от різні серцево-судинні захворювання (ССЗ) – артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця тощо. Тому важливим компонентом лікувальної тактики при ОА є стратифікація кардіоваскулярного ризику (КВР) пацієнтів.

За ініціативи фармацевтичної компанії Dr. Reddy's нещодавно було проведено загальнонаціональне дослідження ПАРТНЕР з метою оцінки КВР у пацієнтів із вперше діагностованим первинним ОА. У дослідженні взяли участь 54 лікарі з різних медичних центрів 22 областей України. Під час візиту хворого до лікаря відбувалося опитування відповідно до спеціалізованої стандартизованої анкети, яка включала запитання щодо віку, статі, локалізації ОА, наявності ССЗ атеросклеротичного генезу, цукрового діабету тощо. Загалом проаналізовано 3936 анкет пацієнтів із вперше діагностованим та рентгенологічно підтвердженим ОА.

Значну кількість цих хворих (2946 (75%)) було віднесено до категорії осіб із високим і дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, оскільки вони вже мали ССЗ атеросклеротичного генезу (55%), цукровий діабет (21%), дуже високий рівень артеріального тиску (15%) та/чи загального холестерину і хронічну хворобу нирок (5%). Згідно з результатами розрахунку SCORE, до категорії осіб із дуже високим КВР належало ще 127 пацієнтів, тобто загальна кількість хворих на ОА із високим і дуже високим КВР сягнула 3073, що становило 78% загальної кількості проанкетованих осіб із первинним ОА.

З огляду на той факт, що переважним проявом ОА є саме больовий синдром, лікувальна стратегія при цьому захворюванні, безперечно, полягає у використанні анальгетиків та протизапальних засобів. У міжнародних рекомендаціях щодо лікування ОА основою знеболювальної терапії виступають саме НПЗП. Проте тривале приймання НПЗП асоційоване з високим ризиком побічних ефектів, насамперед із боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи. Отже, при лікуванні ОА доцільним є вибір лікарського засобу з оптимальним профілем кардіоваскулярної та гастроінтестинальної безпеки. Амтолметин гуацил – препарат зі специфічним механізмом дії за рахунок індукції NO-синтази, що є основою його гастропротекторних властивостей. Окрім того, амтолметин гуацил не підвищує КВР, оскільки за умови тривалої терапії не впливає на артеріальний тиск порівняно з диклофенаком та має зіставний з аспірином антитромбоцитарний ефект (Tubaro et al., 2000). Таким чином, застосування амтолметину гуацилу, особливо за умови тривалої анальгетичної фармакотерапії, є доцільнішим у пацієнтів з ОА (Biasi et al., 2001).

Ви маєте нагоду відвідати засідання ревматологічної школи (у записі) та ознайомитись із результатами дослідження ПАРТНЕР за посиланням:  
<https://doctorthinking.org/courses/rheumatology-school/>  
Або ж ви можете скористатися QR-кодом  
Ваш промокод для доступу: *zdorov-partner*



Здоров'я України®  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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



З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Порівняння ефективності клопідогрелю та тикагрелору або прасугрелу в літніх пацієнтів із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST       | 3  |
| Ранолазин у лікуванні стабільної стенокардії напруги і хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка Н.Ю. Осовська | 8  |
| Нові можливості поліпшення клінічного прогнозу в амбулаторних пацієнтів із тяжкою хронічною серцевою недостатністю                                  | 14 |
| Особливості діуретичної терапії при серцевій недостатності: проблеми та шляхи розв'язання                                                           | 17 |
| Амбулаторне моніторування ЕКГ                                                                                                                       | 18 |
| Лікування хворих із високим серцево-судинним ризиком                                                                                                | 21 |
| Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб                                                                                                   | 22 |
| Новини кардіології: ще більше можливостей у лікуванні дисліпідемій                                                                                  | 25 |
| Антигіпертензивна терапія залежно від профілю пацієнта: чи є вибір?                                                                                 | 29 |
| Нові досягнення та перспективи розвитку вітчизняної інтервенційної аритмології                                                                      | 38 |
| Ефективність L-аргініну й L-карнітину в лікуванні серцево-судинної та коморбідної патології В.К. Ташук                                              | 41 |
| Принципи статинотерапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією                                                                                     | 43 |

РЕВМАТОЛОГІЯ

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Біологічна терапія в період пандемії COVID-19: припинити чи продовжити?       | 35 |
| Лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних, кульшових та кистьових суглобів | 46 |
| Діагностика та лікування гігантоклітинного артеріїту                          | 49 |

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| COVID-19: від епідеміології до лікування                                                                                  | 11 |
| Коморбідна депресія на тлі ішемічної хвороби серця: ефективність венлафаксину С.М. Стаднік                                | 26 |
| Урати и когнитивное здоровье: до какого уровня безопасно снижать концентрацию мочевой кислоты? И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина | 31 |
| Артеріальна гіпертензія: складні запитання – прості відповіді                                                             | 37 |
| Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах Г.В. Мостбауер, М.Б. Джус, А.Б. Безродний     | 44 |

# Клівас

Розувастатин 10 мг • 20 мг



- №1 серед розувастатинів<sup>1</sup>
- Стабільна доступність завдяки соціальній програмі<sup>2</sup>

1. В упаковках, з 2016 по 2020 роки, PharmExplorer на 15.01.2020 рік (без урахування реімбурсаційного симвастатину). 2. Соціальна програма — можливість придбання упаковок №10 і №20 за спеціальною ціною в рамках акцій, що проводяться спільно з дистриб'юторами ТОВ «Асіно Україна».

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КЛІВАС.**

**Склад.** 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (в перерахунку на розувастатин 10 мг або 20 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10АА07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А в мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує рівень холестерину ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ),

загального холестерину і тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Лікування атеросклерозу. **Побічні реакції (дії).** Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астенія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія).

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів.

**Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна  
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333  
[www.acino.ua](http://www.acino.ua)



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- 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. Майданик**, 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. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії 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 КВ № 14877-3848Р від 15.01.2009 р.  
Передплатний індекс 37639

**Адреса для листів:**  
вул. Генерала Шаповала, 2, м. Київ, 03035  
E-mail: [zu@health-ua.com](mailto:zu@health-ua.com); [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

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

Газета віддрукована в ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»,  
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50.  
Підписано до друку: липень 2020 р.  
Замовлення №0272. Наклад **15 000** прим.

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

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

Юридично підтверджений наклад.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України<sup>®</sup>  
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](mailto:podpiska@health-ua.com)

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      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Передплата на «Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» | ..... місяців                 | (2020 р.) |
|                                                                                                               | (передплатний індекс – 37639) |           |

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата « \_\_\_\_ » \_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р.

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      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|
| Передплата на «Медична газета «Здоров'я України» Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» | ..... місяців                 | (2020 р.) |
|                                                                                                               | (передплатний індекс – 37639) |           |

Підпис платника \_\_\_\_\_ Дата « \_\_\_\_ » \_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

# Ранолазин у лікуванні стабільної стенокардії напрузи і хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

Сутність грудної жаби як клінічного синдрому зводиться до двох основних пунктів: болю і смерті  
Д.Д. Плетньов

**Визначенню хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) класика російської терапії та кардіології Д.Д. Плетньова більше як 100 років. Однак уявлення про ІХС здебільшого не змінилися, як не змінилися її симптоми і прогноз. Сьогодні, на тлі дієвих інвазивних методів лікування ІХС, вдається подовжити життя пацієнту, але захворюваність продовжує зростати і «молодшати» в усьому світі.**

Бачення сучасної кардіології можна представити кількома напрямками, чітко сформульованими в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013) [1]:

- поліпшення прогнозу, попередження виникнення інфаркту міокарда й раптової смерті та, відповідно, продовження життя;
- зниження частоти, інтенсивності нападів стенокардії та, відповідно, поліпшення якості повсякденної активності пацієнтів.

Засоби, що впливають на прогноз пацієнтів з ІХС, вивчені у багатьох міжнародних рандомізованих дослідженнях і чітко регламентовані тими ж рекомендаціями:

1. Щоденне приймання аспірину в малих дозах усіма пацієнтами (I, A).
2. У разі непереносимості аспірину альтернативне застосування клопидогрелю (I, B);
3. Призначення статинів усім пацієнтам з ІХС (I, A);
4. Призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) за наявності супутніх захворювань, як-то артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність (СН), цукровий діабет (ЦД) (I, A).

## Важливість контролю симптомів та поліпшення якості життя хворих

Питання взяття під контроль симптомів і тим самим поліпшення якості життя пацієнта залишається досить проблематичним і дискусійним. Під якістю життя (health related quality of life – HRQL) розуміють інтегральну характеристику фізичного, психологічного, соціального і емоційного стану хворого, яку оцінюють з огляду на його суб'єктивне сприйняття. Тобто для поліпшення якості життя пацієнта недостатнім, хоча й вельми важливим, є зменшення больового синдрому.

Стенокардія – найбільш грізний і деструктивний для життя пацієнта прояв ІХС. Чим частіше виникають епізоди стенокардії та чим інтенсивніший їхній характер, тим гірша не тільки якість життя пацієнта, але також прогноз. Не слід забувати, що стенокардія – не лише відчуття хворого, а й маркер порушення коронарного кровообігу, гемодинамічної обструкції коронарної артерії (-й) або глибини мікроеваскулярного ураження серця. Проте якість життя кардіального пацієнта – це ще й поліпшення толерантності до фізичного навантаження і контроль порушень ритму, що також визначає його психологічний статус і «соціальний комфорт».

Якість життя виходить на перший план в осіб із хронічними захворюваннями з поганим прогнозом. Цьому визначенню повною мірою відповідає хронічна ІХС. Особливо якщо вже чи ще не ставиться питання про планове хірургічне втручання, або ж якщо стенокардія виникає після стентування чи шунтування судин серця.

В європейських рекомендаціях 2013 р. регламентовані такі препарати для поліпшення симптоматики ІХС:

- короткодіючі нітрати для купірування нападів стенокардії (I, B);
- β-блокатори (ББ) та антагоністи кальцію (АК) як препарати першої лінії для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) і симптоматики (I, A);
- препарати другої лінії: довготривалі нітрати, івабрадин, нікорандил, ранолазин (IIa, B), триметазидин (IIb, B).

Важливим доповненням у рекомендаціях слугує наступне твердження: у пацієнтів з коморбідними станами і непереносимістю лікарських засобів першої лінії можливе призначення відразу препаратів другої лінії (I, C).

## Комплекс ефектів ранолазину

Ранолазин – новий оригінальний антиангінальний та антиішемічний препарат, що не впливає на артеріальний тиск, ЧСС і периферичний опір судин, тобто на центральну та периферичну гемодинаміку. Тому особливо корисним ранолазин є для пацієнтів зі схильністю до брадикардії та гіпотонії, за умов коли інші класичні антиангінальні ліки, особливо ББ та АК, значно обмежені [2-4].

Ранолазин – препарат, який шляхом селективного пригнічення пізнього Натокту суттєво впливає на внутрішньосерцеву гемодинаміку, а саме діастолічне наповнення лівого шлуночка (ЛШ) [5-8]. Найважливішою складовою відповіді міокарда на пригнічення пізнього натрієвого току є зниження концентрацій внутрішньоклітинного кальцію, що насамперед супроводжується покращенням діастолічного розслаблення. Зменшення діастолічного напруження сприяє більш якісному та легкому наповненню коронарних судин, що своєю чергою не тільки значно поліпшує кровопостачання міокарда, але й опосередковано попереджає розвиток аритмій та прогресування СН [5-9]. На сьогодні саме цей механізм вважається основним у комплексі антиішемічних та антиангінальних ефектів ранолазину.

Слід зазначити, що покращення діастолічної функції ЛШ ранолазином відбувається без погіршення його систолічної

функції, адже препарат не зменшує пікового вхідного натрієвого або кальцієвого потоку. Цей ефект дозволяє використовувати ранолазин у пацієнтів із будь-якою фракцією викиду (ФВ), що вигідно відрізняє його від інших антиангінальних засобів (ББ та АК) і робить препаратом вибору в осіб з ішемічною систолічною дисфункцією міокарда (переважною більшої післяінфарктних хворих). На даний час триває декілька досліджень щодо вивчення ефективності ранолазину в пацієнтів із різними формами ІХС.

На додачу, ранолазин є гарним метаболіком, із чим спочатку й пов'язували його ефективність у пацієнтів з ІХС. Він впливає на енергетичний обмін у кардіоміоциті шляхом пригнічення ліполізу та активації гліколізу, внаслідок чого в кардіоміоциті накопичується більша кількість АТФ [6, 9]. Даний ефект також опосередковано зменшує ішемію міокарда та піднімає больовий поріг в осіб з ІХС, що є особливо цінним саме в жінок зважаючи на їхню високу чутливість до болю як такого та, зокрема, ішемічного походження.

У результаті проведення низки вагомих досліджень (MARISA, CARISA, ERICA) було доведено антиішемічну та антиангінальну ефективність ранолазину як у монотерапії, так і в потенціюванні антиангінальної активності АК, ББ і нітратів тривалої дії [10-12]. У пацієнтів достовірно зростала толерантність до фізичних навантажень, зменшувалася кількість нападів стенокардії та потреба у прийманні нітратів короткої дії.

Накопичені дані клінічних досліджень дозволяють констатувати той факт, що ранолазин покращує глікометаболічний гомеостаз, тобто ефективний у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та ЦД. Це підтвердили результати субаналізів декількох випробувань (MERLIN-TIMI, CARISA, TERISA), в яких продемонстроване статистично достовірне зниження рівня глікованого гемоглобіну і повторних епізодів ішемії у хворих на ЦД, а також частоти випадків прогресування порушень вуглеводного обміну до ЦД [13-15]. Крім того, у пацієнтів із ЦД на тлі застосування ранолазину було показано не тільки зменшення частоти і сили нападів стенокардії, але й дозування та частоти приймання нітратів.

Як інгібітор вихідного току натрію в фазі реполяризації, ранолазин збільшує на декілька мс тривалість потенціалу дії та QT-інтервалу. Проте препарат не впливає на механізми, що підвищують ризик розвитку шлуночкової тахікардії *Torsades de pointes*, тобто не має проаритмогенного ефекту [9].



Н.Ю. Осовська

Сучасні дані свідчать про те, що застосування ранолазину може навіть знижувати частоту випадків розвитку як шлуночкових аритмій, так і фібриляції передсердь (ФП) [16-19].

На сьогодні ранолазин можна позиціонувати як препарат другого ряду або засіб комплексної антиаритмічної терапії ФП. Ранолазин навіть запропонований для самостійного зняття приступу ФП за принципом «таблетка у кишені» (pill in the pocket) у перші 10 хв після виникнення нападу [20]. Такі дані дозволяють віддавати перевагу призначенню ранолазину в пацієнтів зі стенокардією та ФП, особливо за неефективності або неможливості призначення ББ (гіпотонія, брадикардія), або в комплексі з ББ та аміодароном. Розглядаючи антиаритмічну активність ранолазину, слід зазначити, що його не можна поєднувати з антиаритміками класу Ia (хінідин та ін.) та класу III (соталол). Дане заперечення не стосується аміодарону.

Зважаючи на те що у розвитку стенокардії велику роль відведено ендотеліальній дисфункції, на сьогодні ранолазин є досить перспективним препаратом. Так, у нещодавно опублікованих роботах показано, що препарат володіє проти-запальною та антиоксидантною дією, що може зумовити поліпшення ендотеліальної функції в різних клінічних умовах [4, 21]. Доведений суттєвий вплив на ендотеліальну дисфункцію може ввести ранолазин із групи антиангінальних у групу прогноз-модифікуювальних препаратів, чого ще не сталося з жодним із відомих наразі антиангінальних засобів.

Таким чином, основною метою комплексного антиангінального лікування та монотерапії ранолазином слід, насамперед, вважати зниження виразності симптомів стенокардії, а також пов'язаних із нею порушень ритму та толерантності до фізичного навантаження.

Ранолазин з'явився на ринку фармакологічних препаратів України декілька років тому і зайняла своє гідне місце. Спочатку були опубліковані статті з описами клінічних випадків застосування ранолазину в пацієнтів із різними варіантами стенокардії [22, 23].

Далі, в міру накопичення досвіду його використання, виникла потреба в узагальненні отриманих результатів.

Було проведено дослідження, мета якого полягала у вивченні впливу ранолазину на клінічний стан, інструментальні показники структурно-функціонального стану та внутрішньо-серцевої гемодинаміки, а також холтерівського моніторування електрокардіограми (ХМЕКГ) в осіб зі стабільною стенокардією напруги.

Матеріали й методи дослідження  
Характеристики пацієнтів та критерії включення

У дослідження були залучені пацієнти з ІХС від 42 до 62 років (медіана – 55,3±0,6 року). Чоловіків було 26, жінок – 6. В усіх хворих діагностовано стабільну стенокардію II-III функціонального класу (ФК). Тривалість анамнезу стенокардії становила 2-6 років. Основним критерієм включення був класичний стенокардитичний біль, який зберігався на тлі підбраної антиангінальної терапії першої лінії (нітрати, ББ, АК). Всі пацієнти мали синусовий ритм. У 18 учасників ІХС було підтверджено коронарографічно; 9 мали супутній ЦД 2-го типу, 20 – АГ I-II ст. Діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ДДЛШ) було зареєстровано у всіх пацієнтів, що було умовою відбору. У дослідження не були включені післяінфарктні хворі та особи після проведення стентування чи шунтування коронарних судин.

Усі хворі отримували прогноз-модифікувальну терапію ІХС (статины, аспірин, іАПФ/сартани). Лікування не змінювали протягом двох тижнів перед призначенням ранолазину.

Клінічна оцінка

Аналіз структурно-функціонального стану серця проводили за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) в одно- та двомірному режимах із кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією за допомогою ехокардіографа My Lab 25 (Італія). Для оцінки ЛШ і систолічної функції визначали та розраховували кінцево-сistolічний (КСР, КСО) й кінцево-діастолічний розміри та об'єми (КДР, КДО), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСЛШ), поперечний розмір лівого передсердя (ЛП), правого шлуночка (ПШ) та правого передсердя (ПП). Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) й відносну товщину стінок (ВТС). Паралельно визначали індексовані показники: індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний індекси (КСІ, КДІ).

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними доплер-ЕхоКГ в імпульсному та тканинному режимах. Визначали наступні показники трансмітрального кровотоку: максимальну швидкість раннього (Е), пізнього діастолічного наповнення (А) та їхнє співвідношення (Е/А), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (Тdec), ізоволюметричного розслаблення (IVRT) і децелерації (DT), а також Е' і А', з визначенням співвідношення Е/Е'.

ХМЕКГ проводили в амбулаторних та стаціонарних умовах за допомогою апарату моделі 3225 «ДІАКАРД» (АОЗТ «Сольвейг», Україна). Визначали наступні показники: середню добову ЧСС, загальну кількість шлуночкових (ШЕ) та надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) за добу, співвідношення НШЕ/ШЕ у пасивний

та активний періоди (НШЕпас/НШЕакт, ШЕпас/ШЕакт), середню кількість епізодів за добу та сумарну денну тривалість депресії сегмента ST.

Показники добової ВСР оцінювали шляхом ХМЕКГ. Обробку даних виконували за допомогою системи аналізу ВСР «HRV», яка входить до складу холтерівських систем моніторування ЕКГ «ДІАКАРД» виробництва фірми «Сольвейг» (Україна). Відповідно до рекомендацій вивчали часові й частотні показники ВСР: стандартне відхилення NN-інтервалу (SDNN) та % сусідніх, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50%), квадратний корінь суми квадратів різниць тривалості сусідніх інтервалів NN (RMSSD), потужність у діапазоні низьких частот (0,04-0,15 Гц) (LF), а також спектра високо-частотного компонента (0,15-0,4 Гц) (HF), відношення LF/HF. Аналіз даних проводили тричі за дослідження: при включенні (базовий рівень), через один і три місяці. Пацієнти приймали ранолазин по 1 таблетці 500 мг двічі на добу, за потреби дозу збільшували до 2000 мг.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми Statistica v.12 (StatSoft). Результати дослідження представлені для кількісних величин як медіана й інтерквартильний розмах (25 і 75 перцентиль) і для відносних величин у вигляді %. Достовірність різниці % розраховано за критерієм  $\chi^2$ . Достовірність різниці величин показників при порівнянні двох незалежних вибірок визначено за допомогою непараметричного статистичного U-критерію Манна – Уїтні. Значення  $p < 0,05$  вважали як достовірну різницю між порівнюваними групами.

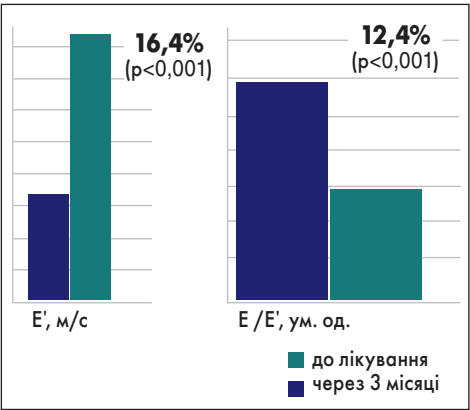


Рис. 1. Зміни основних показників діастолічної функції ЛШ під впливом ранолазину в пацієнтів із ДДЛШ 1-го типу

Результати дослідження та обговорення

Всі пацієнти мали певні ознаки серцево-судинного ремоделювання зважаючи на тривалий анамнез захворювання, стійкий характер кардіалгій та коморбідність (АГ, ЦД). У 12 учасників були зареєстровані концентричні ремоделювання та концентрична гіпертрофія ЛШ, у решти 20 – ексцентрична. Сistolічна функція у всіх хворих була збережена: середня величина ФВ у групі становила 54,8% (табл. 1).

Через чотири тижні лікування намітилася чітка тенденція до зменшення порожнини ЛШ: на 2,9% знизився показник КДІ та майже на 7% – КСІ ЛШ, унаслідок чого ІММЛШ скоротився на 4,7%. Через три місяці тенденція до зменшення систолічного об'єму ЛШ досягла рівня достовірності (-9,9%,  $p < 0,05$ ), що зумовило зростання ФВ ЛШ (+3,1%). Отже, через три місяці постійного приймання ранолазину в дозі 1000-2000 мг/добу мали місце певні невеликі зміни структури та систолічної функції ЛШ, які загалом не досягли рівня достовірності.

Слід зазначити, що для істотного впливу на структурне ремоделювання ЛШ тримісячної терапії будь-яким препаратом недостатньо, до того ж у дослідження були включені хворі зі збереженою глобальною скоротливою здатністю міокарда. Отримані дані збігаються з результатами інших авторів щодо впливу тримісячного курсу ранолазину на стан діастолі та відсутність значущого ефекту на систолу [24, 25]. Проте деякі науковці виявили достовірне зростання ФВ на тлі використання ранолазину в пацієнтів зі зниженою ФВ та суттєвими клінічними проявами хронічної СН [26].

Ключовою складовою відповіді міокарда на зменшення пізнього потоку натрію через натрієві канали, спричиненого ранолазинном, є зниження концентрацій внутрішньоклітинних натрію і кальцію,

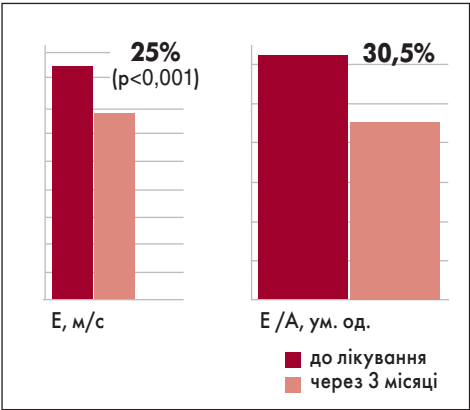


Рис. 2. Зміни основних показників діастолічної функції ЛШ під впливом ранолазину в пацієнтів із ДДЛШ 2-го типу

| Табл. 1. Динаміка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки під впливом ранолазину |              |                |                        |       |                |                        |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|------------------------|-------|----------------|------------------------|-------|
| Показник                                                                            | До лікування | Через 1 місяць | Динаміка показника (%) | p     | Через 3 місяці | Динаміка показника (%) | p     |
| КДІ, мл/м²                                                                          | 75,5±3,8     | 73,3±3,4       | -2,91                  | >0,05 | 72,5±3,4       | -4,0                   | >0,05 |
| КСІ, мл/м²                                                                          | 33,4±1,9     | 31,1±1,8       | -6,9                   | >0,05 | 30,4±1,8       | -9,9                   | <0,05 |
| ІММЛШ, г/м²                                                                         | 112,8±2,3    | 107,5±2,3      | -4,7                   | >0,05 | 104,8±2,2      | -6,8                   | <0,05 |
| ФВ, %                                                                               | 54,8±0,4     | 55,1±0,3       | +0,6                   | >0,05 | 56,5±0,4       | +3,1                   | >0,05 |
| ІЛП, мм/м²                                                                          | 23,5±0,4     | 19,7±0,4       | -16,2                  | <0,01 | 18,1±0,3       | -23                    | <0,01 |

| Табл. 2. Динаміка показників діастолічної функції ЛШ під впливом ранолазину |                |                |                |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Показник                                                                    | ДДЛШ 1-го типу |                | ДДЛШ 2-го типу |                |
|                                                                             | До лікування   | Через 3 місяці | До лікування   | Через 3 місяці |
| Е, м/с                                                                      | 0,63±0,03      | 0,63±0,03      | 0,85±0,04      | 0,64±0,04*     |
| А, м/с                                                                      | 0,68±0,03      | 0,70±0,02      | 0,81±0,03      | 0,80±0,03      |
| Е/А, ум. од.                                                                | 0,80±0,02      | 0,80±0,02      | 1,14±0,02      | 0,79±0,05*     |
| Е', м/с                                                                     | 0,06±0,002     | 0,07±0,003*    | 0,05±0,002     | 0,056±0,002    |
| А', м/с                                                                     | 0,08±0,003     | 0,08±0,003     | 0,08±0,003     | 0,08±0,003     |
| Е'/А', ум. од.                                                              | 0,75±0,03      | 0,88±0,04      | 0,72±0,05      | 0,70±0,06      |
| Е/Е', ум. од.                                                               | 10,7±0,4       | 9,2±0,4*       | 13,9±2,1       | 9,8±1,7        |
| IVRT, мс                                                                    | 102,9±2,7      | 93,0±2,5*      | 96,0±2,2       | 118,7±1,4*     |
| DT, мс                                                                      | 172,8±8,1      | 176,6±7,6      | 153,4±6,9      | 210,6±10,3*    |

Примітка: \* Достовірність розбіжностей  $p < 0,05$ .

що супроводжується покращенням діастолічного розслаблення. Розвантаження діастолі є вкрай важливим для оптимізації внутрішньосерцевої гемодинаміки, тож якість коронарного кровообігу насамперед залежить від вільного наповнення коронарних артерій у діастолу. Зменшення діастолічної напруги серцевого м'яза та якісніше його розслаблення дозволяє коронарним судинам збільшитися в об'ємі та прийняти в себе більшу кількість крові. Тому ранолазин, що забезпечує такий ефект, є потужним внутрішньоміокардіальним гемодинаміком.

Оцінку стану діастолі проводили у двох групах: із ДДЛШ 1-го та 2-го типів. Пацієнтів із ДДЛШ 3-го типу не було включено у дослідження. Медикаментозне «розвантаження» діастолі в такому разі навіть теоретично видається дуже сумнівним зважаючи на перевагу фіброзу міокарда та дуже високої його жорсткості. З огляду на відсутність достовірних змін інструментальних показників стану діастолі через один місяць лікування, далі наведені результати 3-місячного лікування ранолазинном.

Позитивний вплив ранолазину на діастолічну функцію ЛШ у хворих із ДДЛШ 1-го типу вбачався у достовірному ( $p < 0,05$ ) зменшенні тривалості IVRT майже на 10% та збільшенні швидкості руху фіброзного кільця мітрального клапана Е' на 16,4% (табл. 2, рис. 1). Середню величину швидкості ранньої діастолічної хвилі Е'  $< 0,09$  м/с, виміряну в області фіброзного кільця мітрального клапана, вважають однією з найбільш значущих ознак уповільнення розслаблення міокарда ЛШ. Співвідношення Е/Е' є обов'язковим для вимірювання інформативним показником погіршення діастолічного розслаблення [27]. Наслідком достовірного збільшення значення Е' у хворих першої підгрупи стало істотне зниження співвідношення Е/Е' на 12,5%. Це свідчило про поліпшення наповнення ЛШ у діастолу, переважно за рахунок процесів релаксації ЛШ.

У 3 із 18 пацієнтів цієї підгрупи після закінчення терапії основні діастолічні індекси (Е/А, IVRT, DT, Е/Е', Е) досягли норми. Зазначені зміни супроводжувалися гемодинамічним розвантаженням ЛП, його лінійний розмір достовірно зменшився з  $4,0 \pm 0,1$  до  $3,7 \pm 0,2$  см ( $p < 0,05$ ).

При ДДЛШ 2-го типу зміни розслаблення поєднуються з певним ростом жорсткості міокарда ЛШ. Це супроводжується не зростанням, як при ДДЛШ 1-го типу, а навпаки, зменшенням тривалості всієї діастолі та її складових. Даний вид ДДЛШ відображає глибші порушення діастолі та ріст кінцево-діастолічного тиску.

За даними тканинного доплера, в цій підгрупі хворих достовірних змін швидкісних показників Е' і А', а також співвідношення Е'/А', нажаль, не відбулося навіть через 12 місяців лікування ранолазинном. Це свідчило про складні порушення у структурі міокарда ЛШ та суттєвіші зміни його діастолічного наповнення.

Проте в осіб із ДДЛШ 2-го типу через 12 тижнів терапії спостерігалися зміни часових та швидкісних показників трансмітрального кровотоку, що також було значущим компонентом розвантаження діастолі. Відбулося достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення тривалості інтервалів IVRT та DT, зниження швидкості раннього діастолічного наповнення Е на 25%, а також співвідношення Е/А на 30,5% (рис. 2). Це асоціювалося з достовірним зменшенням розміру ЛП із  $4,4 \pm 0,1$  до  $4,0 \pm 0,1$  см ( $p < 0,05$ ), що свідчило про зменшення кінцево-діастолічного тиску й тиску в ЛП.

Перехід псевдонормального кровотоку (ДДЛШ 2-го типу) в спектр із порушеним розслабленням (ДДЛШ 1-го типу) після трьох місяців лікування ранолозином відбувся у 5 з 14 хворих.

Отже, 12-тижневе лікування ранолозином суттєво покращило стан ДДЛШ у пацієнтів із різними її типами та ІХС. Дані зміни спостерігалися на тлі тенденції до зменшення порожнини серця та зростання ФВ ЛШ.

На додачу, слід підкреслити остаточну ключову перевагу ранолозину — антиангінальний та антиішемічний ефекти — клінічне зменшення кількості та тривалості нападів стенокардії, а також епізодів депресії сегмента ST. Аналіз даних ХМЕКГ чітко продемонстрував суттєву антиішемічну дію препарату вже через чотири тижні лікування: на 92% зменшилася частка епізодів депресії та на 94,7% — сумарний добовий час депресії сегмента ST (табл. 3). Через 12 тижнів терапії зниження цих показників сягнуло 97,4 та 98,6% відповідно. Дані інструментального дослідження супроводжували суттєве зменшення кількості й тривалості стенокардитичних епізодів у всіх 32 пацієнтів, причому в 22 із них стенокардію було взято під контроль вже на першому місяці лікування, а в решті 10 відбулося значуще зниження частоти приступів стенокардії. Варто зауважити, що у семи хворих дозу ранолозину було підвищено до 1500 мг, у трьох — до 2000 мг на добу в два приймання.

Як було зазначено вище, переважання кардіоміоцитів в умовах ішемії міокарда натрієм і, відповідно, кальцієм, призводить не тільки до механічної дисфункції ЛШ, але й до електричної нестабільності міокарда, тому ранолозин, блокуючи пізній потік іонів натрію, діє як антиаритмік.

Якщо антиішемічна та антиангінальна дія ранолозину була суттєвою вже на першому місяці лікування, а діастолічна функція достовірно покращилася через декілька місяців, то щодо антиаритмічного впливу спостерігався певний накопичувальний позитивний ефект. Через чотири тижні терапії кількість НШЕ, яких спостерігалось досить багато до початку приймання ранолозину, зменшилася відразу на 80% та через три місяці — на 82,8%. Зменшення числа ШЕ через один місяць становило 60%, через три — 77%. Крім загальної добової кількості ЕС, було проаналізовано їх добовий розподіл. На початку лікування співвідношення їхньої кількості в активний та пасивний періоди доби (НШЕпас/НШЕакт, ШЕпас/ШЕакт) було 2,2 та 1,82 відповідно. Даний розподіл свідчив про переважання денних екстрасистол. Вища денна аритмічна активність серця зумовлена більшою мірою денною фізіологічною, а також активованою ішемією гіперсимпатикотонією.

Антиаритмічний ефект ранолозину привів не тільки до суттєвого зменшення загальнodobової кількості ЕС, але й до їхнього добового перерозподілу. Зменшення співвідношення ЕСакт/ЕСпас свідчило про перевагу впливу саме на денні, симпатико-активовані аритмії. Подальший аналіз виявив також достовірне зниження ЧСС через 12 тижнів лікування майже на 10%. Хоча ранолозин прямо не впливає на ЧСС, можна припустити, що такий результат вдалося отримати за рахунок покращення якості життя хворих, зменшення частки та тривалості

| Табл. 3. Динаміка показників ХМЕКГ під впливом ранолозину |              |                |                        |       |                |                        |       |
|-----------------------------------------------------------|--------------|----------------|------------------------|-------|----------------|------------------------|-------|
| Показник                                                  | До лікування | Через 1 місяць | Динаміка показника (%) | p     | Через 3 місяці | Динаміка показника (%) | p     |
| Сер. ЧСС, уд./хв                                          | 88,2±0,8     | 84,7±0,8       | -4,13                  | >0,05 | 80,8±1,0       | -9,7                   | 0,03  |
| К-ть ШЕ/добу                                              | 2350,5±158,2 | 942,9±91,3     | -60,0                  | <0,01 | 540,6±70,8     | -77,0                  | <0,01 |
| ШЕакт/ШЕпас                                               | 1,82±0,2     | 1,42±0,1       | -28,2                  | <0,05 | 1,12±0,2       | -62,2                  | <0,05 |
| К-ть НШЕ/добу                                             | 1920,2±52,3  | 380,8±32,5     | -80,2                  | <0,01 | 330,9±34,5     | -82,8                  | <0,01 |
| НШЕакт/НШЕпас                                             | 2,1±0,2      | 1,32±0,1       | -59,1                  | <0,05 | 1,22±0,2       | -72,1                  | <0,05 |
| К-ть епізодів депресії ST/добу                            | 3,8±0,6      | 0,3±0,1        | -92,1                  | <0,01 | 0,1±0,1        | -97,4                  | <0,01 |
| Сумарний час депресії ST, с                               | 79,3±11,3    | 3,2±0,7        | -94,7                  | <0,01 | 1,1±0,1        | -98,6                  | <0,01 |

кардіалгій, а також схвильованості пацієнтів щодо прогнозу захворювання.

Упродовж останніх років дослідження варіабельності ритму серця (ВРС) стало одним із доступних неінвазивних методів стратифікації ризику в пацієнтів із серцево-судинною патологією, особливо ІХС. Його використовують для вивчення стану вегетативної регуляції серцевого ритму, прогнозу захворювання та оцінки ефективності лікування. Очевидно, реально говорити про прогностичне значення показників можна лише в осіб зі структурною хворобою серця, зокрема, після перенесеного інфаркту міокарда або із СН високого ФК [28, 29]. Проте оцінка впливу лікарських засобів на стан автономної нервової системи (АНС) у пацієнтів зі стабільними формами ІХС є актуальним і цікавим питанням, яке вивчають при аналізі ефективності всіх серцево-судинних препаратів.

Найбільш інформативними інтегральними часовими показниками ВРС є SDNN та RMSSD, визначені протягом 24 год. Вони залежать від активності обох відділів ВНС і характеризують стан вегетативної регуляції загалом. Їхнє збільшення або зменшення свідчить про зміщення вегетативного балансу в бік переважання одного з відділів АНС. Найчастіше на підвищений ступінь ризику вказує зниження часових значень ВРС, через що можна спостерігати послаблення активності парасимпатичного відділу АНС і зниження «захисту» серця від виникнення життєво небезпечних аритмій. У зазначених пацієнтів під впливом ранолозину було виявлено тенденцію до зростання (на 2,8%) SDNN через один місяць та достовірне зростання (на 7%) через три місяці лікування (табл. 4). RMSSD підвищився на 15 та 17% відповідно.

Корисним спектральним показником ВРС, який відображає баланс активності симпатичного і парасимпатичного відділів АНС, є симпатико-парасимпатичний коефіцієнт LF/HF. LF — низькочастотний компонент спектра, який більшою мірою відображає активність симпатичної нервової системи. HF — високочастотний компонент спектра, пов'язаний із дихальною аритмією і переважно відображає активність парасимпатичного

відділу АНС. У пацієнтів у розглянутому дослідженні симпатико-парасимпатичний коефіцієнт вказував на високу активність симпатичної АНС та суттєво перевищував норму [30]. Через місяць лікування ранолозином з'явилася тенденція до його зменшення, яка через три місяці досягла рівня достовірності та становила 15%. Дані зміни коефіцієнта були визначені за рахунок зростання компоненту HF (+10,5%, p<0,01). Тобто покращення симпатико-парасимпатичного балансу відбулося не завдяки прямому пригніченню симпатичної ланки, а опосередковано — за рахунок зростання парасимпатичної активності.

Зменшення переважно денних аритмій — як шлуночкових, так і надшлуночкових — на тлі тривалого лікування ранолозином, ймовірно, пов'язане не тільки із прямим механізмом дії на калій-натрієвий насос, але й компенсаторним підвищенням активності парасимпатичного відділу вегетативної АНС. Збалансування АНС, відносно зменшення симпатичного «допінгу» у пацієнтів з ІХС при тривалому застосуванні є перспективним також для основної причини аритмій — ішемії, що й було підтверджене значним антиангінальним і антиішемічним ефектом ранолозину. Факт впливу даного препарату на ВРС є цікавою та суттєвою знахідкою дослідження, тому потребує детальнішого підтвердження й обговорення.

L. Gary et al. також описали покращення симпатико-парасимпатичного балансу в осіб з ІХС при довготривалому прийманні ранолозину [26]. У дослідженні в порівняльному аспекті оцінювали стан АНС у групі реваскуляризованих пацієнтів, що отримували стандартну антиангінальну терапію (група контролю) та у хворих на симптомну стенокардію, яким до стандартного лікування додавали 500–1000 мг ранолозину двічі на добу. Тривалість дослідження була вельми переконливою — шість років, як і використовувані методи. Так, двічі на рік у пацієнтів оцінювали не лише коронарний кровоток, але й вегетативну АНС із розрахунком усіх відомих на сьогодні параметрів та коефіцієнтів ВРС. Результати перевершили всі

| Табл. 4. Динаміка показників ВРС під впливом ранолозину |              |                |                        |       |                |                        |       |
|---------------------------------------------------------|--------------|----------------|------------------------|-------|----------------|------------------------|-------|
| Показник                                                | До лікування | Через 1 місяць | Динаміка показника (%) | p     | Через 3 місяці | Динаміка показника (%) | p     |
| SDNN, мс                                                | 42,6±0,8     | 43,8±1,8       | +2,8                   | >0,05 | 45,6±1,0       | +7,0                   | <0,05 |
| RMSSD, мс                                               | 34,8±0,6     | 40,2±1,5       | +15,5                  | <0,05 | 41,0±1,5       | +17,8                  | <0,05 |
| pNN50, %                                                | 28,8±0,7     | 31,3±1,5       | +8,3                   | >0,05 | 31,8±1,5       | +10,4                  | <0,05 |
| LF, мс <sup>2</sup>                                     | 1329,4±8,6   | 1300,7±39,7    | -2,2                   | >0,05 | 1290,9±26,5    | -3,1                   | >0,05 |
| HF, мс <sup>2</sup>                                     | 533,2±6,3    | 561,5±6,5      | +5,3                   | >0,05 | 595,2±6,7      | +10,5                  | <0,01 |
| LF/HF, ум. од.                                          | 2,49±0,03    | 2,3±0,1        | -8,1                   | >0,05 | 2,17±0,08      | -14,8                  | <0,01 |

можливі очікування: на тлі «вирівнювання» симпатико-парасимпатичного балансу за рахунок переважно зростання активності парасимпатичної АНС кількість випадків гострого коронарного синдрому була в 4,5 разів меншою у групі ранолозину, ніж контролю.

Вплив на симпатовагальний баланс автори дослідження пов'язують з основним ефектом ранолозину — блокадою пізнього Na-току. За отриманими результатами, ранолозин можливо позиціонувати як препарат, який перешкоджає виникненню гострого коронарного синдрому, за рахунок чого покращує віддалений прогноз у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

## Висновки

Таким чином, ранолозин — препарат, запропонований у сучасних рекомендаціях для лікування стабільної стенокардії у вигляді монотерапії та в комбінації з іншими антиангінальними й антиішемічними засобами. На сьогодні визначені основні ефекти ранолозину — антиангінальний, антиішемічний та антиаритмічний. Вони реалізуються шляхом селективного пригнічення пізнього Na-току, що суттєво впливає як на діастолічне наповнення ЛШ, так і на аритмогенну активність серця. В зазначеному дослідженні ще раз інструментально та клінічно підтверджено ключові ефекти ранолозину та виявлено його вплив на варіабельність серцевого ритму — достовірне збільшення активності парасимпатичної ланки АНС, що покращує природний «захист» серця від спровокованої гіперсимпатикотонією ішемії та аритмій.

Отримані на даний час переконливі дані дозволяють використовувати ранолозин у пацієнтів із коморбідними станами — при поєднанні ІХС з артеріальною гіпертензією, ЦД та будь-якими аритміями. Зважаючи на те що ранолозин є внутрішньосерцевим гемодинаміком без істотного впливу на тиск та ЧСС, продовжується вивчення його ефективності при різних формах ІХС.

## Література

- 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease // Circulation. — 2012. — 126: e354–e471.
- Phelps C.E., Buysman E.K., Gomez Rey G. Costs and clinical outcomes associated with use of ranolazine for treatment of angina // Clin Ther. — 2012. — 34 (6). — P. 1395–1407; e1394.
- Kohn C.G., Parker M.W., Limone B.L., Coleman C.I. Cost-effectiveness of ranolazine added to standard-of-care treatment in patients with chronic stable angina pectoris // Am J Cardiol. — 2014. — 113 (8). — P. 1306–1311.
- Hidalgo-Vega A., Ramos-Goni J.M., Villoro R. Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain // Eur J Health Econ. 2013.
- Lovelock J.D., Monasky M.M., Jeong E.M. et al. Ranolazine improves cardiac diastolic dysfunction through modulation of myofilament calcium sensitivity // Circ Res. — 2012. — 110. — P. 841–850; PMID:22343711.
- Татарский Б.А. Антиаритмический потенциал ранолозина: от теории к практике // Consilium Medicum. — 2014. — 10. — С. 32–39.
- Michels G., Kochanek M., Hoppe U.C. Ranolazine — an additional anti-anginal drug // Dtsch Med Wochenschr. — 2010. — 135 (41). — P. 2037–2040.
- Maier L.S. A novel mechanism for treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: inhibition of late I<sub>Na</sub> using ranolazine // J Cardiovasc Pharmacol. — 2009. — 54 (4). — P. 279–286.
- Cattaneo M., Porretta A.P., Gallino A. Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management // Int J Cardiol. — 2015. — 181. — P. 376–381.
- Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // J Am Coll Cardiol. — 2004. — 43. — P. 1375–1382.

Повний список літератури, що включає 30 пунктів, знаходиться в редакції

# COVID-19: від епідеміології до лікування

**Пандемія COVID-19 чинить значний тиск на щоденну клінічну практику кардіологів, кардіохірургів та медичного персоналу в усьому світі. В цьому огляді міжнародний колектив авторів J.M. Pericas et al. підсумовує дані стосовно вірусу SARS-CoV-2, епідеміології, механізмів інфікування та перебігу COVID-19. Для спеціалістів буде цікавою інформація про серцево-судинні (СС) прояви коронавірусної інфекції, взаємодії кардіологічних та противірусних засобів, диференційовані підходи до лікування тощо. Окремим блоком обговорюються нова реальність функціонування закладів охорони здоров'я в умовах пандемії, заходи безпеки в палатах, операційних, блоках інтенсивної терапії, оптимізація розподілу ресурсів. Також наведені клінічні випадки із практичними висновками. Матеріал опублікований у виданні European Heart Journal (2020; 41 (22): 2092-2112).**

Починаючи із грудня 2019 р. і до сьогодні загроза COVID-19 набула глобального поширення, внаслідок чого 11 березня 2020 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я було оголошено пандемію [1]. На дату збору даних для огляду (5 травня) у світі повідомлялося про більш як 3,5 млн інфікованих вірусом SARS-CoV-2 і 250 тис. смертельних випадків [2]. Географічно інфекція поширювалася у три фази: спершу в Азії з епіцентром в Китаї та втягненням Південної Кореї. Після введення безпрецедентних заходів проти епідемічної безпеки в Китаї епідемію вдалося взяти під контроль, але з середини лютого розпочалася друга фаза, яка охопила країни Європи. Початком третьої фази вважається середина березня, яка характеризується стрімким зростанням випадків COVID-19 у США [2-5].

Згідно з епідеміологічними даними, отриманими здебільшого з Китаю, відомо, що COVID-19 вражає переважно людей віком 30-79 років (87%), тоді як частота випадків у вікових групах молодше 19 і старше 80 років була відносно низькою (2 і 3% відповідно) [6]. Середній вік варіює від 47 до 56 років відповідно до найбільших з описаних серій випадків; чоловіки переважають над жінками (65%). 3-поміж захворілих 15% були курцями, 25-30% мали фонові хронічні патології, з яких до 40% становили серцево-судинні захворювання (ССЗ). Артеріальна гіпертензія (АГ) вважається найчастішою коморбідністю — 15-30% [7-9].

Згодом в метааналізі було уточнено, що АГ, ССЗ, цереброваскулярні захворювання та цукровий діабет (ЦД) серед пацієнтів із COVID-19 були поширені у пропорціях 17,1; 16,4 і 9,7% відповідно [10]. Медичні працівники є групою ризику, захворюваність варіює залежно від спеціальності та місця роботи; загалом вони становили 3,8% інфікованих за даними з Китаю та 15,5% — Іспанії [6, 11].

## Клінічний випадок № 1

Чоловік, 59 років, 13.03.2020 переніс термінову операцію із приводу ускладненого ендокардиту протезованого клапану серця. Наступного дня при поглибленому вивченні анамнезу було встановлено, що протягом доби до операції пацієнт контактував із хворим на COVID-19. Аналіз мазка з носоглотки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) підтвердив інфікування вірусом SARS-CoV-2. У хворого розвинулася двобічна пневмонія з гострим респіраторним дистрес-синдромом, від якої він помер 20.03.2020. При ретроспективному відслідковуванні контактів виявилось, що пацієнт контактував із 25 медичними працівниками, з яких в одного згодом також підтвердили інфекцію.

**Висновки.** У початкову фазу пандемії, коли вірус SARSCoV-2 активно циркулює в популяції, система охорони здоров'я надзвичайно вразлива. Систематичний скринінг інфікування слід проводити у всіх пацієнтів, які поступають на лікування до стаціонарного закладу, щоб уникнути нозокоміальної передачі.

## Що відомо про вірус та патогенез?

Коронавіруси поширені в популяціях птахів і ссавців у усьому світі та мають схильність викликати респіраторні

захворювання, зокрема при передачі людині. За останні 20 років людство тричі зіткнулося з коронавірусами. Першим був SARSCoV 2002 р., за ним — середньосхідний респіраторний синдром (MERS)-CoV 2012 р., а нині ми маємо справу з вірусом SARS-CoV-2 та хворобою COVID-19, яку він викликає. Усі три віруси, ймовірно, походять від кажанів [12-14]. SARS-CoV-2 являє собою бета-б коронавірус, який генетично споріднений із SARS-CoV, проте має відмінності [15]. Щоб проникнути у клітину хазяїна, SARS-CoV-2 своїм S-глікопротеїном прикріплюється до рецептора ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2), який є рецептором зв'язування і для SARSCoV [13].

На рисунку 1 показано життєвий цикл вірусу SARS-CoV-2. Генетичний матеріал SARS-CoV-2 представлений одним позитивним ланцюгом РНК. Така РНК ще називається смисловою (sense-RNA), вона схожа на мРНК і тому, при потраплянні у клітину хазяїна, може одразу включатися до процесу трансляції без участі додаткових ферментів. У вірусній частинці РНК вміщена у «футляр» із чотирьох типів структурних білків: шипових (S), оболонкових (E), мембранних (M) та нуклеокапсидних (N). Білки типу S формують характерні відростки (шипи), які мають вигляд корони при мікроскопії, за що родина *Coronaviridae* і отримала свою назву. Саме S-білок вірусу зв'язується з рецептором АПФ-2 на поверхні інфікованої клітини. Цікаво, що для злиття вірусу з мембраною клітини необхідно ще пройти етап перетворення (реаранжування) шипового глікопротеїну, і в цьому вірусу допомагають власні протеази клітини (TMPRSS2, катепсини, HAT, фурін тощо).

Після потрапляння вірусної РНК у цитоплазму розпочинається процес трансляції генів ORF1a/b. Продуктами є поліпротеїни великої молекулярної маси, що підлягають подальшому розщепленню вірусними протеазами. В результаті вивільняються 16 неструктурних білків, які відповідають за процес реплікації вірусу. Реплікаційний комплекс формується на пухирцях із подвійною мембраною. Він продукує геномну РНК вірусу та субгеномні РНК, в яких закодовані

структурні білки S, E, M, N, а також додаткові гени ORF, які, ймовірно, відіграють роль модуляторів імунної відповіді хазяїна. Нові вірусні частинки збираються на мембранах ендоплазматичного ретикулу й апарату Гольджі, після чого виштовхуються назовні клітини як її секреторні продукти.

Репродуктивне число R0 показує, скільки людей у середньому заражаються від однієї інфікованої людини. Коронавіруси у своїй еволюції набувають вищої вірулентності: SARS-CoV має R0 1,8-2,5, а MERS-CoV та SARS-CoV-2 — вже 2,4-3,8. Для порівняння, R0 вірусу грипу становить від 1,2 до 2 [14]. Передача здійснюється переважно повітряно-крапельним шляхом, краплини рідини з дихальних шляхів здатні поширюватися на відстань до 2 м. Також захворіти можна при тісному контакті з інфікованою особою або через інші предмети та поверхні, на яких вірус виживає до кількох днів [16, 17]. Найвище вірусне навантаження має місце в останні дні інкубаційного періоду та в перші дні появи симптомів. У цей час хвора людина є особливо заразною [18].

Цільовими клітинами для проникнення і розмноження вірусу є клітини респіраторного епітелію. Спектр клінічних проявів варіює від асимптомного перебігу інфекції до розвитку тяжкого ураження легень та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що потребує механічної вентиляції [14]. Тяжкість захворювання визначається як прямою пошкоджувальною дією вірусу, так і характером імунної відповіді організму хазяїна. Запропоновано два механізми для пояснення коронавірусного ураження легень, яке призводить до ГРДС у людей [19]:

1. По-перше, зв'язуючись із рецепторами АПФ-2 своїми S-глікопротеїнами, вірус спричиняє зниження функції рецепторів, що призводить до дисбалансу ренін-ангіотензинової системи і може бути причиною розвитку дифузного альвеолярного ураження.

2. По-друге, деякі білки коронавірусів виявили себе в експериментах сильними індукторами апоптозу клітинних ліній із різних органів, зокрема легень.

Альвеолярні макрофаги також відіграють важливу роль, оскільки їхня активація

спричиняє так званий цитокиновий шторм — феномен масивного вивільнення фактора інгібування міграції макрофагів (MIF), фактора некрозу пухлин (TNF)- $\alpha$ , інтерлейкінів (ІЛ)-1, ІЛ-2R, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10, що приваблюють нейтрофіли, які своєю чергою вивільняють лейкотрієни, окислювальні ферменти та протеази. Всі перелічені чинники викликають типовий ГРДС із гострим дифузним альвеолярним ураженням, набряком легень та формуванням гіалінових мембран.

На додачу, виділяють дві фази інфекції SARS-CoV-2:

- у ранню фазу (до 7-10 днів) домінує вірусний синдром із високим вірусним навантаженням у верхніх та нижніх дихальних шляхах;

- у другу фазу може виникнути вірусна пневмонія; зрештою вірусна інфекція здатна спричинити запальну і прокоагулянтну відповіді організму з розвитком системної запальної реакції, ГРДС, шоку та серцевої недостатності (СН) (рис. 2).

Вважається, що плазма крові людей, які перехворіли на COVID-19 та нейтралізуювальні моноклональні антитіла, здатна протидіяти прикріпленню вірусу до рецепторів АПФ-2 та його проникненню у клітини. Хлорохін/гідроксихлорохін, ймовірно, перешкоджають злиттю з мембраною, входу вірусу та скиданню його оболонки. Інгібітори протеаз лопінавір та ритонавір вивчають як потенційні блокатори протеолізу поліпротеїну — первинного продукту вірусного геному. Нуклеозидні аналоги ремдесивіру та рибавірин можуть перешкоджати ресинтезу вірусної РНК. Інтерферони індують експресію антивірусних та імуномодуляторних генів, які впливають на численні аспекти реплікаційного циклу вірусу.

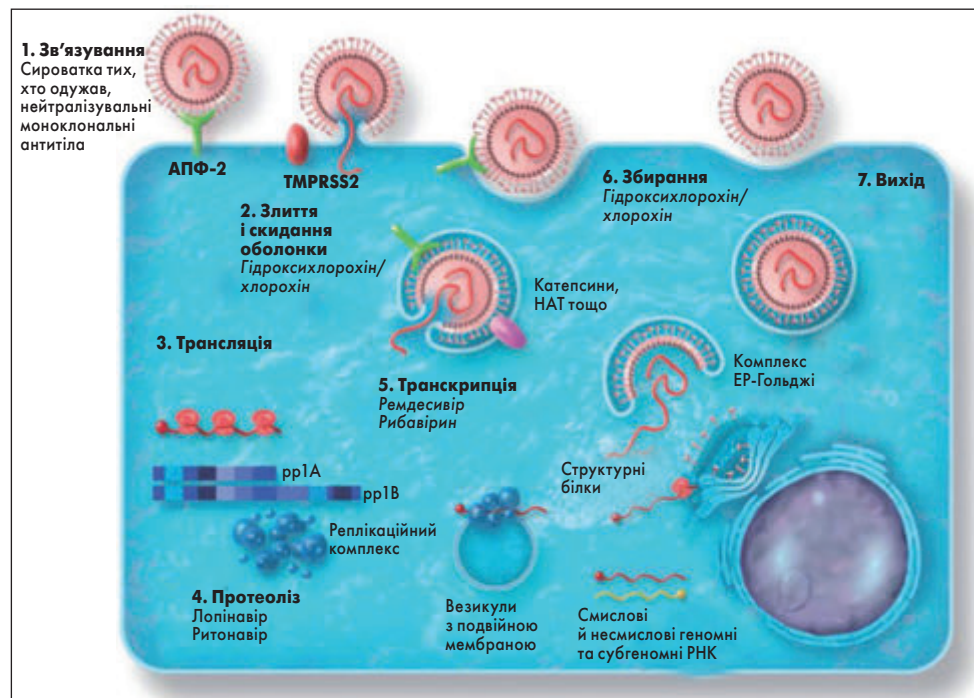
## Прозапальні та прокоагуляційні стани як тригери СС-подій

Рецептори АПФ-2 широко представлені в серці, нирках, мозку та шлунково-кишковому тракті, тому COVID-19 може мати численні позалегеневі прояви, зокрема серцево-судинні [20]. Щодо патогенезу уражень серця при коронавірусній інфекції, за попередніми даними клітинами-мішенями для вірусу в міокарді можуть бути перичити, які у значній кількості експресують рецептори АПФ-2. Внаслідок ураження ендотелію капілярів виникає порушення кровопостачання міокарда за типом мікроеваскулярної дисфункції [21, 22].

На додачу до імунного та прозапального шляху, що призводить до ендотеліальної дисфункції, яка спричиняє ішемічні або аритмічні події, SARS-CoV-2 викликає розлади коагуляції. Вони також можуть відігравати роль у декомпенсації фонових ССЗ [23]. Таким чином, пацієнти з COVID-19 можуть мати вірогідність розвитку СС-подій за різних причин: внаслідок системної гіперзапальної відповіді, протромботичного порушення каскаду згортання крові, мікроеваскулярної дисфункції міокарда, стресової кардіоміопатії, ураження міокарда, що виникає внаслідок невідповідності постачання і потреб кисню, а також нестабільності атеросклеротичних бляшок, яка спричиняє гострий коронарний синдром (ГКС) [21-30]. Окрім того, соціальне дистанціювання та ізоляція як профілактичні заходи в умовах епідемії COVID-19 також можуть підвищувати СС-ризик [22].

## Клінічний перебіг

Найчастішими симптомами COVID-19 є лихоманка та сухий кашель, що супроводжується утрудненням дихання. Нещодавно описані такі симптоми, як аносмія, гіпосмія та дисгевзія як типові для початкової фази хвороби COVID-19 [31].



**Рис. 1. Життєвий цикл вірусу SARS-CoV-2 та точки впливу потенційних засобів терапії**  
Примітка: Назви потенційних анти-SARS-CoV-2-препаратів позначені курсивним шрифтом поряд із відповідними етапами життєвого циклу вірусу, на які вони можуть впливати.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Повідомлялося про симптоми з боку травного тракту. Характерними змінами з боку крові є: лімфоцитопенія, підвищення ІЛ-6, С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), D-димеру, феритину, трансаміназ, високочутливого тропоніну та мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-BNP). При цьому рівень прокальцитоніну зазвичай дуже низький, що допомагає диференціювати COVID-19 від гострої бактеріальної інфекції. Слід враховувати, що перелічені маркери динамічно змінюються впродовж курсу захворювання. Наприклад, лейкоцитарне число прогресує від нормального показника, що супроводжується лімфоцитопенією, до лейкопенії у тяжких випадках. Високе співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, імовірно, асоційоване з тяжчим перебігом хвороби [32].

Радіологічні прояви варіюють від зображень без патології на рентгенівських знімках або сканах при комп'ютерній томографії (10% випадків) до ознак фіброзу легень [33]. Та все ж найчастіше COVID-19 виявляється у вигляді пневмонії (двобічної десь у половині випадків), що діагностується рентгенологічно за наявності ретикулярних, нодулярних затемнень або симптому «матового скла».

Близько 5-10% пацієнтів потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) для проведення механічної вентиляції легень [34]. Серед тих, в кого розвивається пневмонія, допомоги у ВІТ потребують 23-26%, ГРДС виникає у 16-42% [8, 9, 14, 35]. Шоковий стан розвивається з частотою до 20% [9], але в більшості випадків повідомлялося про 1-8% критично хворих.

На рисунку відображено стадії перебігу COVID-19 з патофізіологічними зв'язками. Початок легеневих симптомів відмічається при переході з фази відповіді на вірус, що характеризується високим вірусним навантаженням та відносно низьким рівнем запалення, до фази запальної відповіді, під час якої переважають запалення та порушення коагуляції. У типових випадках ускладнення розвиваються на 10-12-й день від появи перших симптомів, що часто співпадає в часі з активацією каскаду прозапальних медіаторів – «цитокіновим штормом» [36].

У перші дні захворювання (стадія I) пацієнти зазвичай відмічають симптоми вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, найчастіше підвищення температури та кашель. На 8-12-й день починається запальна фаза (стадія II), під час якої можуть з'являтися легеневі симптоми, зокрема задишка. У пацієнтів, які прогресують до стадії гіперзапалення з відповідним залученням легеневої тканини, виникає ризик розвитку ГРДС. Крім того, впродовж пізньої фази пацієнти перебувають під загрозою тромботичних та емболічних ускладнень через стан гіперкоагуляції.

**СС-прояви**

Хоча даних для складання статистики СС-подій під час та після захворювання на COVID-19 ще замало, за повідомленнями з різних частин світу вони виникають досить часто [37-44]. Серед найбільш згадуваних – гострий міокардит, ГКС з елевацією сегмента ST, аритмії, гостра СН. З іншого боку, за час пандемії прослідковується тривожна тенденція до зниження частоти звернень по медичну допомогу осіб із СС-подіями, що не пов'язані з COVID-19. Дослідження, виконані у США, Італії та Іспанії, виявили скорочення на 40% обсягів проведення інтервенційних втручань пацієнтам із ST-інфарктами міокарда та суттєве зменшення числа госпіталізацій із приводу всіх ГКС [45-47]. З італійського дослідження отримані невтішні дані про зростання частки летальних випадків порівняно з минулим роком, що не можна цілком пояснити смертністю через COVID-19. Це може бути спричинено ГКС, які взагалі не потрапили в поле зору медичних служб.

Особливу небезпеку становлять аритмічні ускладнення. За даними з регіону Ломбардія в Італії, виявлене підвищення частоти позагоспітальних випадків зупинки серця, що чітко асоційоване з кумулятивною захворюваністю на COVID-19 [48]. Дослідження з китайського міста Ухань демонструє дуже низьку 30-денну виживаність хворих на COVID-19, які перенесли госпітальну зупинку серця (2,9%) [49].

Надзвичайно важливими є питання диференційної діагностики легеневих проявів COVID-19 із ССЗ. Зокрема, гостре ураження легень при COVID-19 може набувати клінічних ознак накопичення рідини в легенях при декомпенсованій СН, тому слід

ретельно збирати анамнез на предмет попередньої історії ХСН. Правильний діагноз важливий при прийнятті рішень щодо терапії, оскільки дворівнева вентиляція з позитивним тиском в дихальних шляхах (BiPAP) протипоказана пацієнтам з COVID-19. Ще один діагностичний виклик – це пацієнт із COVID-19, що скаржиться на біль у грудях та в якого виявлено підвищений рівень тропоніну. Такі зміни можуть бути зумовлені як розвитком вірусного міокардиту, так і ГКС.

**Діагностика**

Лабораторна діагностика COVID-19 має першочергове значення і для прийняття клінічних рішень, і для контролю епідемічної ситуації. Матеріал із дихальних шляхів є найбільш цінним, аналізи крові та випорожнень також можна застосовувати, хоча доказів їхньої ефективності замало [50-51]. ПЛР зворотної транскрипції в реальному часі є наразі «золотим стандартом» [50]. Визначення загальних антитіл, IgM та IgG проти SARS-CoV-2 у зразках крові може бути недостатньо чутливим у перші 7-14 днів захворювання [52]. Комбіноване тестування із ПЛР та визначенням антитіл підвищує чутливість діагностики до 90% [51]. Лабораторні тести на інші респіраторні патогени слід розглядати в індивідуальних випадках, оскільки вірусна пневмонія може супроводжуватися бактеріальною коінфекцією [53].

В умовах епідемії осіб із типовими клінічними та радіологічними проявами потрібно вважати такими, що мають COVID-19, навіть якщо перший результат вірусологічної діагностики виявився негативним, або поки така методика тимчасово недоступна. Проте слід зауважити, що клінічна діагностика COVID-19 базується на симптомах, які були описані на вибірках пацієнтів переважно з тяжким перебігом захворювання, тому не може бути точною для загальної популяції.

**Прогноз перебігу з огляду на СС-фактори ризику**

Старший вік – найчастіше згадуваний у публікаціях фактор ризику смерті, асоційований із COVID-19. Летальні випадки серед пацієнтів, молодших за 50 років, загалом нетипові, але ризик подвоюється з кожною декадою віку: від 2% у групі 50-60 років

до 16% і більше серед тих, хто перетнув поріг 80 років. Широко обговорюється роль супутніх захворювань, серед яких АГ та ЦД найчастіше згадуються як обтяжливі чинники перебігу COVID-19. Проте цей зв'язок може бути зумовлений і старшим віком осіб із коморбідністю. Li et al. встановили, що частки пацієнтів з АГ, цереброваскулярною патологією та ЦД були, відповідно, вдвічі, втричі та вдвічі вищими серед тих, кого довелося госпіталізувати до ВІТ, порівняно з тими, хто мав легку форму COVID-19. Гостре ураження міокарда з-поміж критично хворих відмічалось у 13 разів частіше [10].

Shi et al. вивчали популяцію з 416 пацієнтів із COVID-19 та виявили 10-разове збільшення смертності серед осіб з ознаками ураження серця. Дослідники виділили три групи предикторів ураження серця і, відповідно, гіршого прогнозу [54]:

- епідеміологічні (старший вік, коморбідність);
- лабораторні (лейкоцитоз, СРБ, прокальцитонін, креатиніназа, міоглоблін, високочутливий тропонін I, NT-proBNP, аспартатамінотрансфераза та креатинін);
- радіологічні (множинні вогнища та симптом «матового скла»).

В інших дослідженнях підтвердилося, що підвищені рівні D-димеру, NT-proBNP і високочутливого тропоніну I чітко асоційовані з гострим ураженням серця та несприятливим прогнозом [38]. Нещодавно Argulian et al. на великій серії госпіталізованих випадків COVID-19 виявили, що дилатація правого шлуночка серця за даними ехокардіографії корелює з більшою госпітальною смертністю [55].

Висока лихоманка під час звернення та задишка, що прогресує до дихальної недостатності, часто згадуються як маркери несприятливого прогнозу. Крім того, негативним чинником є мала загальна кількість лімфоцитів та, зокрема, Т-клітин ліній CD3 і CD4. Двобічна пневмонія порівняно із залученням однієї легені не асоційована з підвищеною смертністю за даними більшості досліджень. Проте Zhang et al. повідомляли, що мультилобарна пневмонія достовірно корелює з тяжким перебігом COVID-19 та критичним станом хворих [56].

**Лікування COVID-19 та серцево-судинні засоби**

Наразі немає схвалених специфічних ліків проти коронавірусу. Деякі препарати призначають поза межами офіційних показань на підставі даних обсерваційних досліджень для лікування пацієнтів із COVID-19 з метою зменшення тяжкості перебігу, зокрема противірусні засоби прямої дії та спрямовані на підсилення противірусного захисту організму, імуномодулятори [57]. Крім того, низку препаратів вивчають у рандомізованих контрольованих дослідженнях, які найближчим часом підтвердять або спростують ефективність [58-59]. Серед них протималарійні та протизапальні (хлорохін, гідроксихлорохін), противірусні засоби (ритонавір, лопінавір, ремдесивір), інгібітори ІЛ-6 (тоцилізумаб, саріліумаб, силуксимаб), інтерферони, колхіцин, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (лозартан) тощо. Розпочато вже понад 300 досліджень потенційних ліків від COVID-19 [60], які в доклінічних експериментах виявили здатність блокувати окремі ланки життєвого циклу SARS (рис. 1).

Виділяють три основні цілі терапії COVID-19 (рис. 2):

3. Зменшити вірусне навантаження в ранню фазу, перші 7-14 днів.
4. Запобігти цитокіновому шторму і розвитку ГРДС, уникнути механічної вентиляції, за якої смертність сягає 50%.
5. Знизити ризик розвитку серйозних тромбоемболічних ускладнень, які також загрожують життю.

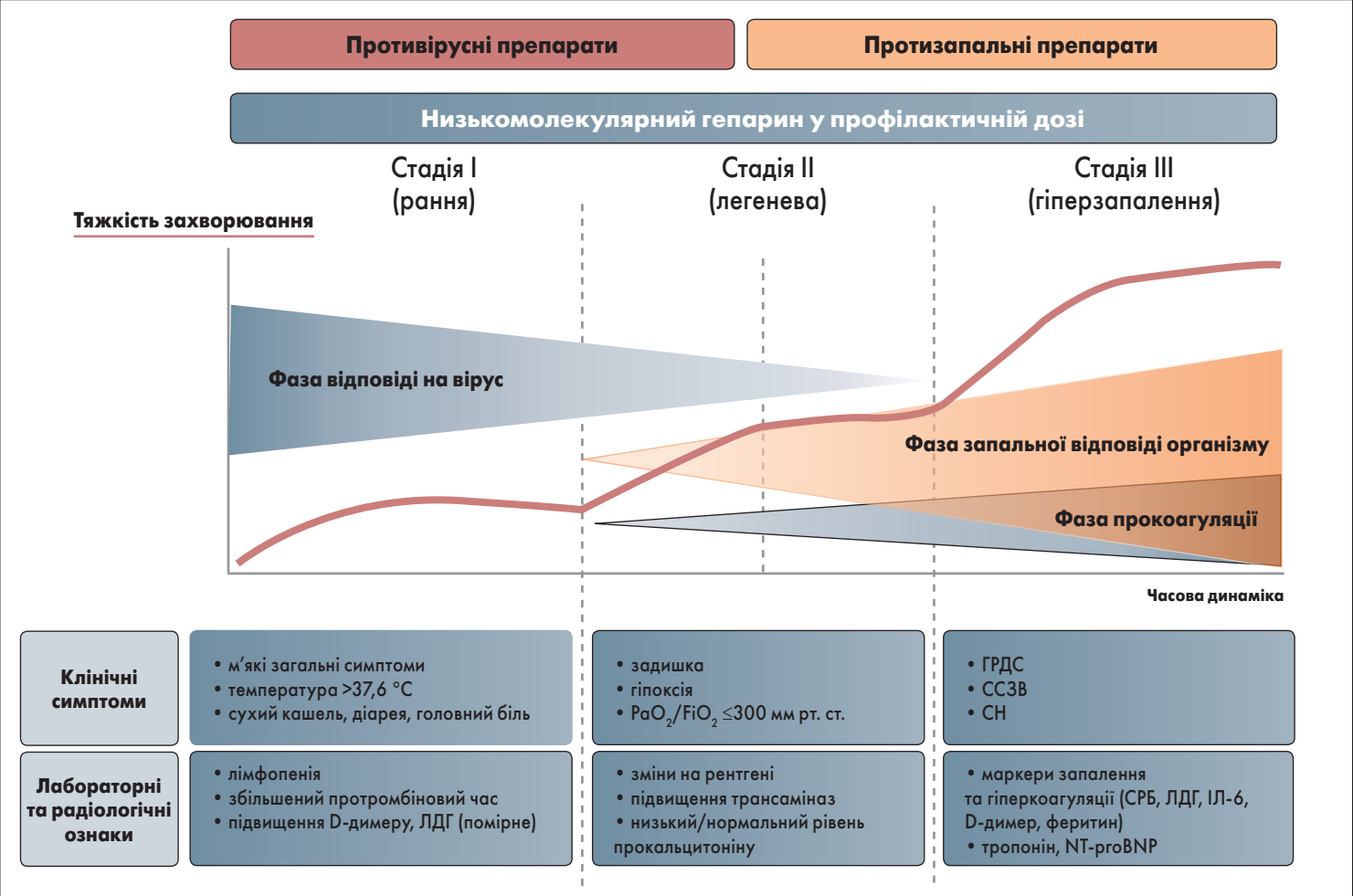


Рис. 2. Клінічні стадії COVID-19

Примітка: ССЗВ – синдром системної запальної відповіді.

## Клінічний випадок № 2

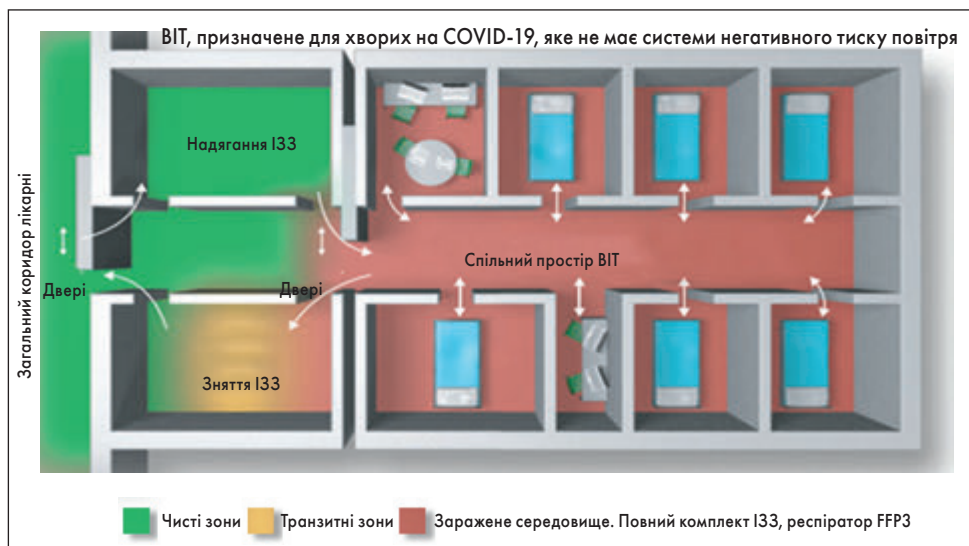
*Чоловік, 42 роки, з історією некомпактної кардіоміопатії та імплантованим кардіовертером-дефібрилятором для первинної профілактики раптової серцевої смерті 3.03.2020 переніс планову трансплантацію серця. У післяопераційному періоді за ним доглядали медичні сестри, які водночас доглядали за пацієнтом з нещодавно отриманим позитивним тестом на SARS-CoV-2. Коли це проявилось, хворому, який переніс трансплантацію, також призначили тестування, і 16.03.2020 був отриманий позитивний результат. У наступні дні в нього розвинулася коронавірусна пневмонія середньої тяжкості. З 10 контактних осіб не захворів жоден. Терапію кортикостероїдами продовжили в дозі 0,5 мг/кг, такролімус відмінили на час проведення 10-денного курсу противірусної терапії (лопінавір/ритонавір). Сироваткові рівні такролімусу знизилися з 20 до 15 нг/мл під час 10-денної паузи. Пацієнтові також були призначені гідроксихлорохін та азитроміцин. При цьому пролонгації інтервалу QT не відмічали. Чоловік одужав в умовах загальноотерапевтичної палати без потреби у вентиляційній підтримці і був виписаний з лікарні.*

**Висновки.** Нозокоміальна інфекція SARS-CoV-2 — нова реальність, яку не можна ігнорувати при плануванні кардіологічної/кардіохірургічної допомоги. Препарати, що застосовують для терапії SARS-CoV-2, можуть вступати у фармакодинамічні та фармакокінетичні взаємодії з кардіологічними засобами, зокрема викликають пролонгацію інтервалу QT. У даному випадку модифікація імуносупресивної терапії після трансплантації дозволила провести курс противірусного лікування, який виявився безпечним для пацієнта.

Гідроксихлорохін у монотерапії або в комбінації з азитроміцином, лопінавір/ритонавір та ремдесивір найчастіше використовують при лікуванні COVID-19, поки що без офіційних на те показань. Гідроксихлорохін та хлорохін поодиночі або в поєднанні з азитроміцином можуть підвищувати госпітальну смертність і ризик шлуночкової аритмії через побічний ефект пролонгації інтервалу QT, тому застосування цих засобів не рекомендоване, якщо це не клінічне дослідження [61-63]. Комбінований препарат лопінавір/ритонавір також може подовжувати інтервал QT, вступає в потенційно небезпечні взаємодії, до того ж у рандомізованому клінічному випробуванні його ефективність не підтвердилася [64]. У разі застосування цих препаратів обов'язковим є електрокардіографічне моніторування ритму серця. Ремдесивір 1 травня цього року отримав схвалення від Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) для лікування підозрюваних або лабораторно підтверджених випадків COVID-19 у дорослих і дітей, госпіталізованих із тяжким перебігом захворювання [65-67].

На онлайн-сторінці Ліверпульського університету Великої Британії ([www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)) періодично оновлюється інформація про взаємодії лікарських засобів, зокрема тих, які застосовують для терапії COVID-19. Перевірити сумісність препаратів можна за кілька секунд, після введення їхніх назв або вибору зі списку [68].

Рутинне застосування системних кортикостероїдів із метою профілактики або лікування ГРДС у пацієнтів з COVID-19 не рекомендоване, якщо тільки немає інших показань для їхнього призначення [69-70]. За попередніми результатами досліджень із залученням інгібіторів ІЛ-6 (тоцилізумаб) показано їхню ефективність у пацієнтів із тяжким або критичним перебігом COVID-19 [71, 72]. Надалі кортикостероїди або інші протизапальні препарати доцільно застосовувати у межах клінічних досліджень. З урахуванням прокоагуляційного стану,



**Рис. 3. Рекомендована організація простору ВІТ для пацієнтів із COVID-19**

спричиненого інфекцією SARS-CoV-2, всім госпіталізованим пацієнтам рекомендовано проводити профілактику тромбоемболічних ускладнень шляхом призначення низькомолекулярних гепаринів у підшкірних ін'єкціях [73]. З огляду на ранні повідомлення про вищу смертність від COVID-19 серед пацієнтів з АГ, були ініційовані (переважно 3МІ) дискусії стосовно припинення антигіпертензивної терапії іАПФ та БРА через можливе підвищення ризику інфікування й тяжкості перебігу COVID-19 [9, 35]. Проте наявні докази спростовують зв'язок приймання зазначених препаратів з імовірністю заразитися або смертністю від COVID-19 [74-77]. Рада з гіпертензії Європейського товариства кардіологів (ESC) 13 березня випустила офіційну заяву, в якій наполегливо рекомендує лікарям і пацієнтам продовжувати використання антигіпертензивних засобів у звичайних режимах [78].

Зодом спеціальна робоча група Європейського товариства гіпертензії (ESH) провела критичний огляд доступних доказів і дійшла висновку про відсутність несприятливого ефекту блокаторів ренін-ангіотензинової системи при COVID-19 [79]. Окрім того, Zhang et al. повідомили про статистично значуще зниження смертності серед осіб з АГ, які приймали іАПФ або БРА на момент звернення, порівняно з іншими госпіталізованими з COVID-19 пацієнтами, які мали АГ [80].

З огляду на сучасні знання про патогенез коронавірусної інфекції, деякі автори просувають ідею клінічних досліджень для підтвердження гіпотези про ефективність БРА та статинів у лікуванні тяжкого COVID-19, аргументуючи це тим, що підвищення активності рецепторів АПФ-2 може знижувати тяжкість перебігу ГРДС [81]. Наразі розпочато два дослідження за участю пацієнтів без АГ, в яких тестують лозартан [60].

На додаток, варто зазначити ще три аспекти ведення критично хворих, які можуть бути важливими для спеціалістів у галузі ССЗ в умовах епідемії COVID-19. По-перше, з огляду на високу завантаженість стаціонарів та можливий дефіцит вентиляторів, слід за можливості уникати інтубації пацієнтів без COVID-19. По-друге, гостре ураження легень при COVID-19 необхідно диференціювати від ознак накопичення рідини в легенях при декомпенсованій СН, оскільки режим дворівневої вентиляції BiPAP при COVID-19 протипоказаний. По-третє, високопотокний режим кисневої терапії через назальну канюлю слід застосовувати для мінімізації альвеолярного ураження, перш ніж перейти до інтубації. Тоді, коли неможливо обійтися без інтубації та механічної вентиляції, рекомендований щадний режим з відносно високим тиском у кінці видиху і низькими об'ємами [34, 69].

## Протиепідемічна безпека у кардіологічних і кардіохірургічних відділеннях

Щойно зафіксовано перший випадок COVID-19 у лікувальному закладі, виникає небезпека експоненціального поширення

інфекції в закладі та районі обслуговування. Заходи стримування включають відстежування контактів інфікованої особи та введення карантину [82]. Всі інфіковані пацієнти мають носити маски. Ізоляція осіб із підтвердженою чи підозрюваною інфекцією в межах лікувального закладу є обов'язковою. Медичний персонал має навчитися правильному використанню індивідуальних захисних засобів (ІЗЗ) та обмежити непотрібні контакти і переміщення для запобігання поширенню інфекції серед інших пацієнтів та колег. Запобіжні заходи в межах закладу можуть посилюватися, наприклад, шляхом обов'язкового носіння хірургічних масок пацієнтами і персоналом без підозри на інфекцію, скасування всіх очних візитів тощо [82].

Важливими є часта дезінфекція поверхонь та миття рук із милом. ІЗЗ для медичного персоналу, що безпосередньо надає допомогу хворим на COVID-19, має включати респіратори FFP3 (фільтрація 99% часточок у повітрі), хірургічні маски (тип IIR, захист від крапель), окуляри або щиток на обличчя, одноразові халати та рукавички. За відсутності FFP3 можна користуватися респіраторами FFP2 та N95 (фільтрація 94 і 95% часточок із повітря відповідно) [82, 83]. На додачу до обмеження контактів та крапельної передачі, доцільно обладнувати палати інтенсивної терапії, в яких перебувають хворі на COVID-19, системами негативного тиску повітря для запобігання аерозольному поширенню вірусних часточок за межі відділення в умовно чисті зони лікарні.

Усі нетермінові рутинні процедури доцільно відкласти для обмеження відвідувань закладу. Для цього слід переглянути плани диспансерного спостереження, і з урахуванням поступового послаблення карантинних заходів рівномірно розподілити візити пацієнтів для запобігання скупченню відвідувачів. Щоб компенсувати скасовані візити і не пропустити випадків, які потребують невідкладної допомоги, необхідно максимально використовувати можливості телемедицини. В лікувальних закладах доцільно запроваджувати поділ на «чисті» та «забруднені» зони [84, 85]. В останніх мають перебувати пацієнти з підозрою на інфекцію або ті, що мали контакт з інфікованими особами. Також в умовно забрудненій зоні рекомендовано розташовувати приміщення для проведення всіх невідкладних процедур, вважаючи таких пацієнтів умовно інфікованими.

**Операційні, катетерні  
та електрофізіологічні лабораторії**

Швидкий доступ хворих до інвазивного лікування ST-інфаркту лишається пріоритетним завданням кардіологічної служби. Затримки у наданні екстреної допомоги через очікування результатів скринінгового тестування на SARS-CoV-2 не можна вважати належною практикою. Те саме стосується надання допомоги при невідкладних СС-станах у пацієнтів із підтвердженим або підозрюваним COVID-19. За можливості,

інвазивні процедури слід відтермінувати, замінивши їх консервативним лікуванням, якщо не очікується, що це погіршить стан хворого. Рекомендовано звести до мінімуму переміщення пацієнтів у межах лікувального закладу, натомість усі необхідні діагностичні тести та процедури проводити біля ліжка.

При зупинці серця у пацієнта із COVID-19 всі медичні працівники, які беруть участь у реанімаційних заходах, мають використувати ІЗЗ. Слід уникати тривалої вентиляції через маску задля зменшення об'єму контамінованого аерозолі, що надходить у повітря. Зменшити контакт із хворим допомагають пристрої для автоматичної компресії грудної клітки. Інтубацію та компресії можна виконувати лише після того, як персонал буде належним чином екіпірований ІЗЗ [89].

На рисунку 3 показано рекомендовану організацію ВІТ для хворих на COVID-19.

### Клінічний випадок № 3

*Чоловік, 65 років, був госпіталізований із ST-інфарктом міокарда 11.03.2020. Ургентна ангіографія показала критичний стеноз проксимальної частини передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії. У катетерній лабораторії виконане інтервенційне втручання, встановлений стент із лікарським покриттям. 19.03.2020 у пацієнта розвинулася пневмонія COVID-19 середньої тяжкості. Встановлено 20 осіб медперсоналу, які контактували із хворим під час перебування у кардіологічному відділенні, але не зафіксовано жодного випадку інфікування. Пацієнт одужав і був виписаний на 14-й день. Проте впродовж наступних днів на COVID-19 захворіли три члени бригади катетерної лабораторії.*

**Висновки.** Якщо в ургентних випадках (до яких відноситься ГКС) тестування на SARS-CoV-2 не може бути виконане швидко, медичний персонал при наданні допомоги має застосовувати належні засоби індивідуального захисту, вважаючи хворого інфікованим, доки це не буде спростовано. До того ж слід пам'ятати, що ГКС може бути спричинений захворюванням COVID-19. Бажано, щоб операційна або лабораторія інвазивних втручань для осіб із COVID-19 мала систему негативного тиску, окремий вхід і знаходилася подалі від інших операційних [86].

## Кардіохірургія під загрозою COVID-19

Питання операбельності кардіологічних хворих, вибору тактики та оптимізації розподілу ресурсів кардіохірургічної служби під час пандемії залишаються дискусійними і мало вивчені. Затримка виконання необхідних втручань при невідкладних станах, що загрожують життю, не може бути виправдана, доки обмежувальні критерії (наприклад, на прийом хворих до ВІТ) не будуть застосовані до всієї системи охорони здоров'я. На щастя, в сучасній практиці більшість осіб із тяжкими формами захворювань серця можуть пережити затримку від титнів до місяців завдяки оптимальній медикаментозній терапії.

Необхідний частий перегляд показників зайнятості ліжок та доступу до ресурсів, щоб вчасно перерозподіляти пацієнтів. В осіб із невідкладними станами, які не можуть чекати (здебільшого через нестабільну ішемічну хворобу серця), можна надавати пріоритет альтернативним методам лікування незважаючи на рекомендації. Через очікуваний ризик ускладнень в умовах пандемії доцільно тимчасово призупинити програми планової трансплантації серця.

Підготував **Сергій Романюк**

# Нові можливості поліпшення клінічного прогнозу в амбулаторних пацієнтів із тяжкою хронічною серцевою недостатністю

**У пацієнтів із тяжкою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) захворювання може прогресувати попри належне медикаментозне лікування. Чи існують додаткові фармакотерапевтичні можливості покращення клінічного прогнозу в таких хворих? У межах конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, що відбулася 27-28 травня 2020 р., про потенціал інфузійної терапії левосименданом у пацієнтів із тяжкою рефрактерною ХСН розповів керівник відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков.**

До уваги слухачів були представлені принципи класифікації стадій ХСН, запропоновані Американським коледжем кардіології та Американською асоціацією серця (ACC/ANA, 2001) і пізніше прийняті Європейським товариством кардіологів (ESC). Найближчим часом міжнародну класифікацію ХСН буде акцептовано і в Україні.

Згідно з цією класифікацією, **ХСН стадії А** характеризується відсутністю структурних та функціональних змін серця, симптомів або ознак СН, але наявністю високого ризику розвитку ХСН. Стадія А є дуже поширеною та включає хворих із такими факторами ризику (етіологічними чинниками) СН, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, сімейний анамнез, хіміотерапія онкологічних захворювань. Пацієнти із **ХСН стадії А** потребують контролю наявних факторів ризику за допомогою медикаментозних засобів, зміни способу життя та раціону харчування тощо.

Про **ХСН стадії В** говорять, коли у хворого вже мають місце структурні порушення міокарда (гіпертрофія, рубець, дифузний кардіосклероз), які визначаються за допомогою електро- та ехокардіографії, але ще відсутні симптоми й об'єктивні ознаки СН. Пацієнти із **ХСН стадії В** потребують підвищеної уваги щодо контролю факторів ризику.

При **ХСН стадії С** спостерігаються структурно-функціональні зміни міокарда, найчастіше — систолічна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) із симптомами та ознаками СН. Стратегія лікування хворих на **ХСН стадії С** передбачає специфічні призначення, що включають інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС),  $\beta$ -блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), івабрадин, а також кардіоресинхронізуювальну терапію.

**ХСН стадії D** — це рефрактерна СН, що потребує спеціальних втручань. У таких пацієнтів значно знижено ФВ ЛШ та функціональні можливості. Терапія може включати імплантацію пристроїв механічної підтримки ЛШ та/або кардіотрансплантацію, хоча застосування цих методів є досить обмеженим.

Також були озвучені критерії тяжкої СН згідно з офіційною позицією Асоціації серцевої недостатності ESC (Crespo-Leiro et al., 2018):

1. Тяжкі та постійні симптоми СН, які не зникають навіть після стаціонарного

лікування (задишка, висока стомлюваність, застій); III-IV функціональний клас (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

2. Тяжка дисфункція серця:

- ФВ ЛШ  $<30\%$ ;
- тяжка діастолічна дисфункція чи високий рівень мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), N-кінцевого про-BNP (NTproBNP);
- тяжка ізольована правошлуночкова СН;
- тяжка неоперабельна хвороба клапанів.

3. Набряк легень або системні застійні явища, або низький серцевий викид, або зловиясна аритмія:

- високі дози внутрішньовенних (в/в) діуретиків або інотропних засобів;
- $>1$  госпіталізації за останні шість місяців.

4. Серйозне порушення функціональних можливостей:

- тест 6-хвилинної ходи  $<300$  м;
- максимальне споживання кисню — 12-14 мл/кг/хв.

Про тяжку СН свідчить наявність зазначених критеріїв незважаючи на отримання хворим оптимальної підтримувальної фармакотерапії.

Варто зауважити, що у пацієнтів зі стабільною ХСН госпіталізації з приводу декомпенсації СН асоційовані з підвищеним ризиком смерті навіть на тлі адекватного медикаментозного лікування. Таким чином, чим більше госпіталізацій, тим вищий ризик летального наслідку,

а отже, запобігання епізодам декомпенсації є важливою терапевтичною метою у таких пацієнтів (Abrahamsson et al., 2013).

Чи існують додаткові фармакотерапевтичні можливості зниження ризику декомпенсації та поліпшення прогнозу в пацієнтів із рефрактерною ХСН, в яких патологія прогресує попри належне лікування (інгібітори РААС, сакубітріл/валсартан,  $\beta$ -блокатори, АМР, діуретики у високих дозах)? Сьогодні у світі впроваджується новий метод підтримки пацієнтів із тяжкою ХСН — повторювані інфузії левосимендану (**Симдакс, Orion Corporation**). Традиційно препарат використовують для нетривалого лікування гострої декомпенсованої СН тяжкого ступеня. Але наразі накопичено достатньо даних щодо доцільності застосування планових повторюваних інфузій левосимендану в осіб із тяжкою рефрактерною ХСН.

Далі доцільно детальніше розглянути комплексний механізм дії левосимендану. Це, по-перше, інотропний засіб, який посилює чутливість скорочувальних білків до кальцію. Зв'язуючись із тропоніном С кальцієзалежним способом, він збільшує силу скорочень, але не порушує вентрикулярної релаксації. По-друге, левосимендан відкриває АТФ-чутливі калієві канали у гладких м'язах судин і таким чином стимулює вазодилатацію системних, коронарних артерій та системних вен. По-третє, завдяки впливу на калієві канали в мітохондріях кардіоміоцитів, левосимендан чинить антиішемічну, кардіопротекторну дію.



Л.Г. Воронков

Активний метаболіт левосимендану OR-1896 виводиться із організму дуже повільно: його пікові концентрації у плазмі досягаються через два дні після припинення інфузії, а період напіввиведення становить 75-80 год. Це забезпечує тривалий гемодинамічний ефект левосимендану — до 14 днів, який при СН проявляється у збільшенні серцевого викиду, зменшенні тиску заклинювання у легневих капілярах, системній та легеневій вазодилатації, помірному зниженні артеріального тиску (АТ). Важливо, що посилення скорочень серця не призводить до суттєвого підвищення потреби міокарда в кисні.

Препарат найбільш ефективно з усіх відомих інотропів знижує рівень NTproBNP. Також левосимендан чинить протизапальну та антиапоптичну дію, позитивно впливає на ендотелій, підвищуючи активність ендотеліальної NO-синтази (Farmakis et al., 2016). Ефективність і добру переносимість левосимендану в пацієнтів із тяжкою ХСН при повторюваному застосуванні було доведено у рандомізованих мультицентрових дослідженнях, зокрема LEVORep (2014), RELEVANT-HF (2017), LION-HEART (2018), LEODOR (2018).

У межах ретроспективного клінічного випробування RELEVANT-HF левосимендан отримували 185 хворих на тяжку рефрактерну СН стадії D (ФВ ЛШ  $27 \pm 8\%$ , рівень NTproBNP — 3804 пг/мл, 81 пацієнт мав СН IV ФК за NYHA) із повторними госпіталізаціями з приводу СН в анамнезі за неефективності стандартної терапії. Левосимендан вводили інфузійно без болюса зі швидкістю 0,05-0,2 мкг/кг/хв протягом 24-48 год кожні 30 днів. Середня доза препарату становила 62,4 мг. Показаннями для призначення повторюваних інфузій левосимендану були: паліативне лікування — у 63%, очікування імплантації пристроїв механічної підтримки ЛШ або кардіотрансплантації — 29%, оцінка кандидата на трансплантацію — 8%. Як первинну кінцеву точку розглядали відношення відсотку днів, проведених у лікарні з приводу СН протягом шести місяців після та до початку лікування левосименданом.

## Довідка «ЗУ»

Оригінальний препарат **СИМДАКС®** (левосимендан), що розроблений Orion Corporation (Фінляндія), вперше був схвалений для клінічного застосування в Швеції у вересні 2000 р. Із того часу лікарський засіб зареєстровано у понад 60 країн світу, серед яких в більшості держав ЄС і Латинської Америки проходять активні клінічні випробування. Вже на початок 2017 р. **СИМДАКС®** використовували більш ніж 1 млн хворих по всьому світу. В Україні досвід застосування левосимендану впроваджується із 2005 р.

Ефективність препарату при гострій декомпенсованій СН тяжкого ступеня доведено у широкомасштабних дослідженнях, як-то LIDO (2002), CASINO (2004), SURVIVE (2007), REVIVE II (2005). Слід зазначити, що дослідження CASINO було достроково припинене через очевидну перевагу левосимендану.

Застосування левосимендану рекомендоване європейськими настановами з діагностики і лікування гострої СН (ESC, 2016) як альтернатива добутаміну з метою нівелювати ефект  $\beta$ -блокаторів, які могли призвести до розвитку гіпотензії, гіперперфузії органів і гострої СН (клас рекомендації IIb, рівень доказовості C).

На сьогодні накопичено неабияку доказову базу щодо застосування препарату **СИМДАКС®** у пацієнтів із тяжкою рефрактерною ХСН у вигляді повторюваних інфузій. У рандомізованих багатоцентрових дослідженнях LevoRep (2014), RELEVANT-HF (2017), LION-HEART (2018), LEODOR (2018) продемонстровано його високу ефективність у когорті хворих на тяжку ХСН.

Що стосується профілю безпеки левосимендану — дані, зібрані протягом 20 років клінічного використання препарату, є безпрецедентними та перевершують такі для будь-яких інших інотропів або вазодилаторів.

На даний час ведеться активна робота з розробки перорального левосимендану, що відкриє нові можливості й перспективи для осіб із тяжкими формами кардіоваскулярної патології.

За отриманими даними, препарат суттєво знижував відсоток днів, проведених у лікарні через СН: з  $9,4 \pm 8$  до  $2,6 \pm 6\%$ . Тобто левосимендан здатний значно покращити стан осіб із тяжкою рефрактерною ХСН, яка б мала у цей час прогресувати. Також у пацієнтів після лікування спостерігалось функціональне покращення: якщо на початку дослідження ІВ ФК за NYHA мали 44%, то через шість місяців – лише 5%, а десь у третини всіх учасників показники поліпшилися до ІІ ФК за NYHA (Oliva et al., 2017).

У рандомізованому подвійному засліпленому плацебо-контрольованому дослідженні LION-HEART, в якому взяли участь 69 амбулаторних пацієнтів із тяжкою СН, схема терапії левосименданом включала шість циклів 6-годинних інфузій кожні два тижні в дозі 0,2 мкг/кг/хв. Первинної кінцевої точки – зміни рівня NTproBNP на тлі лікування – було досягнуто. Якщо у групі левосимендану через 12 тижнів після початку терапії вміст NTproBNP зменшувався в середньому на 1446 пг/мл відносно початкового рівня, то в групі плацебо – збільшувався орієнтовно на 1320 пг/мл.

Також терапія значно знизил ризик госпіталізацій із приводу СН і настання вторинної поєднаної кінцевої точки – смерті за будь-якої причини або госпіталізації через СН. Серед пацієнтів, які отримували повторювані інфузії левосимендану, частка тих, які відзначали клінічно значуще зниження якості життя за європейським опитувальником EQ-5D протягом шістьох місяців спостереження, була втричі меншою, ніж у групі плацебо. Щодо безпеки левосимендану, в дослідженні LION-HEART на тлі лікування не спостерігалось збільшення летальності або частоти небажаних явищ. У групі левосимендану кількість пацієнтів зі зниженням систолічного АТ <80 мм рт. ст. була більшою, ніж за приймання плацебо, але ця різниця не була статистично значущою (Comín Colet et al., 2018).

Метааналіз S. Silvetti et al. (2017) показав, що в осіб із тяжкою прогресувальною ХСН повторюване застосування левосимендану знижує ризик повторних госпіталізацій протягом трьох місяців від початку лікування в середньому на 60% та смертності – на 46%.

На відміну від інших інотропних засобів, левосимендан не збільшує потреби міокарда в кисні та не виснажує його, завдяки чому має сприятливіший вплив на показники якості життя, зокрема зменшує ризик розвитку депресії в пацієнтів. Левосимендан знижує показник повторних госпіталізацій, тоді як добутамін – підвищує, а мілринон – не змінює. Крім того, і добутамін, і мілринон скорочують виживаність пацієнтів, а левосимендан – збільшує (Nieminen et al., 2014).

Також було відзначено переваги левосимендану щодо функції нирок, адже препарат чинить системну судинорозширювальну дію та поліпшує кровопостачання нирок. У хворих на СН застосування левосимендану забезпечує суттєве та довгострокове (до 14 днів) поліпшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) порівняно з добутаміном (Hou et al., 2013; Lannemur et al., 2018).

За консенсусним рішенням експертів, можливими показаннями для застосування повторюваних інфузій левосимендану в осіб із прогресувальною ХСН є (Nieminen et al., 2014):

- тяжка систолічна дисфункція (ФВ ЛШ <35%);
- та/або СН ІІб-ІV ФК за NYHA та/або рівня 4, 5, 6 за північноамериканським реєстром INTERMACS;
- та/або повторна госпіталізація чи звернення до відділення невідкладної медичної допомоги ( $\geq 2$  разів протягом останнього року);
- усе перераховане вище попри належне лікування СН.

Варто зауважити, що, оскільки характеристики та потреби пацієнтів значно

варіюють, рекомендоване гнучке дозування (Nieminen et al., 2014):

- швидкість інфузії становить від 0,05 до 0,2 мкг/кг/хв; слід починати з низької дози та поетапно підвищувати за умови нормальної переносимості;
- болюсну дозу не рекомендовано;
- тривалість інфузії – 6-24 год;
- інтервал між інфузіями – 2-4 тижні.

Окрім того, корисною є практика застосування повторюваних інфузій левосимендану в осіб із тяжкою ХСН з досвіду колег у клініці Niguarda (Мілан, Італія). Переважно таке лікування призначають як паліативну терапію, а також хворим, які чекають на імплантацію пристроїв механічної підтримки ЛШ або кардіотрансплантацію.

Пацієнт під час першої інфузії знаходиться під наглядом у лікарні протягом 24 год, для повторних інфузій використовуються портативні помпи, які можна носити з собою та займатися повсякденними справами. У разі будь-яких проблем із самопочуттям хворий може самостійно перервати інфузію.

**Насамкінець важливо зауважити, що в Україні є багато пацієнтів із тяжкою ХСН, для яких може бути корисним лікування повторюваними інфузіями левосимендану. Набуття вітчизняного досвіду щодо застосування даного терапевтичного підходу вважатиметься доцільним та актуальним.**

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

3y

# СИМДАКС® ДАЄ ВАМ ЧАС, КОЛИ ВІН НАЙБІЛЬШЕ ПОТРІБЕН¹

через:

- ▶ гемодинамічні вигоди<sup>2, 3</sup>
- ▶ симптоматичні вигоди<sup>2, 3</sup>
- ▶ стійкі ефекти<sup>2</sup>
- ▶ кардіо – та органопротекторні ефекти<sup>4, 5</sup>
- ▶ стабілізацію пацієнта для оперативного втручання<sup>2</sup>



**СИМДАКС®**  
левосимендан

ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Література: 1. Nieminen MS et al. Eur Heart J Suppl. 2017; 19 (suppl C): 15-21. 2. De Hert SG et al. Anesth Analg. 2007; 104:766-773. 3. Jorgensen K et al. Circulation. 2008;117(8):1075-1081. 4. Zangrillo A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;23:474-478. 5. Eriksson H et al Ann Thor Surg.2009;87:448 BR LB. Р. П. МОЗ України № UA/1812/01/01.

Інформаційний матеріал для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Не є рекламою. Детальну інформацію можна отримати у медичного представника Оріон Корпорейшн та в інструкції для медичного застосування.

Оріон Корпорейшн:  
Оріонітіе 1  
02200, Еспоо, Фінляндія  
Тел.: +358 10 426 1  
Факс: +358 10 426 38 15  
www.orionpharma.com

Представництво в Києві:  
04116, м. Київ, вул. Шолуденка, 3  
Бізнес-центр, офіс 309  
Тел.: +38 044 230 47 21  
Факс: +38 044 230 47 22  
E-mail: office@orionpharma.com.ua  
www.orionpharma.com.ua

ТОВ «Оріон Фарма Юкрейн»  
04116, м. Київ, вул. Шолуденка, 3  
Бізнес-центр, офіс 343  
Тел.: +38 044 230 48 44

**ORION**

# ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

## Лікування АГ та набряків спричинених СН



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС<sup>3</sup>
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%<sup>1</sup>
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ<sup>2</sup>
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ<sup>1</sup>
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ<sup>1</sup>

1. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®.

2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: Мінімальна калійуретична дія торасеміда в порівнянні з фуросемідом. 3. "Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії" О.М Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207)/ 2017 стр 11-15.

### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

**Діюча речовина:** 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ C03C A04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-06-TOP-РЕЦ-0219

# Особливості діуретичної терапії при серцевій недостатності: проблеми та шляхи розв'язання

**Затримання рідини в організмі та набряковий синдром – типові ознаки хронічної серцевої недостатності (ХСН). Тому одним з основних компонентів лікування пацієнтів із декомпенсацією ХСН є дегідrataція – насамперед за допомогою діуретичних препаратів. Проблеми ведення хворих на СН стали темою обговорення на онлайн-конференції «Серцева недостатність», яка відбулася 8 травня в межах циклу заходів, організованих ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, ГО «Міжнародна асоціація медицини» та ВГО «Проти гіпертензії». Сучасним підходам до застосування діуретичної терапії при СН, особливостям призначення окремих діуретичних засобів та їхніх комбінацій присвятила доповідь Наталія Альбертівна Ткач, к. мед. н., старший науковий співробітник відділу СН ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ).**

Наталія Альбертівна нагадала слухачам, що, згідно з актуальними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів із діагностики й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності (ESC, 2016), діуретики показані всім пацієнтам із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка з фізичними ознаками та/або симптомами застою для поліпшення симптоматики й підвищення толерантності до фізичних навантажень (*клас рекомендацій I, рівень доказовості B*). Також для цієї групи хворих призначення діуретиків слід розглядати з метою зниження ризику госпіталізації з приводу СН (*клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B*). Розрізняють активну діуретичну терапію, спрямовану на швидке усунення надмірно накопиченої рідини та набрякового синдрому в пацієнта, а також підтримувальну, яка сприяє збереженню стабільного еуволемічного стану.

Лекторка зазначила, що мета активної діуретичної терапії – досягнення переважання діурезу над випитою рідиною на 1-2 л/добу зі зменшенням маси тіла на 1 кг/добу. Першим кроком є обмеження вживання рідини до 1,2 л/добу і солі до 4 г/добу та регулярне зважування. Основна проблема, що виникає при активній діуретичній терапії – резистентність до діуретиків, тобто неможливість зменшити об'єм позаклітинної рідини незважаючи на адекватне застосування діуретичних засобів (Susan et al., 2007). Причини резистентності до діуретиків можуть бути активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), зниження ниркової перфузії, зменшення абсорбції пероральних діуретиків, порушення каналцевої секреції, неадекватне споживання натрію, гіповолемія, компенсаційне утримання натрію після активної діуретичної відповіді, використання нестероїдних протизапальних препаратів або гіпертрофія клітин ниркових каналців, яка розвивається внаслідок активації РААС (Cise, 2019).

У 2019 р. ESC оприлюднило офіційну заяву, в якій було запропоновано алгоритм застосування діуретиків та подолання резистентності до діуретичної терапії при гострій декомпенсованій СН (Mullens et al., 2019). Алгоритм розподілений на дві частини, в яких описано терапевтичні заходи під час першої доби госпіталізації, а також двох та наступних днів госпіталізації.

Після госпіталізації пацієнта із застоєм з об'ємним перевантаженням треба з'ясувати, чи отримував він раніше петльові діуретики (ПД). При ствердній відповіді хворому рекомендований ПД внутрішньовенно (в/в) у початковій добовій дозі, що в 1-2 рази вища, ніж та, яку він отримував перорально. Якщо пацієнт раніше не приймав ПД, доцільно призначити ПД в/в у добовій дозі, еквівалентній 20-40 мг фуросеміду. Через 6 год після оцінки середнього об'єму виведення сечі приймається рішення про збереження або збільшення дози ПД.

Н.А. Ткач нагадала, що в Україні представлені такі ПД, як фуросемід і торасемід. У пацієнтів із рефрактерною СН їх використовують у субмаксимальних дозах (фуросемід – до 600 мг/добу, торасемід – до 200 мг/добу). Так, G. Cise (2019) рекомендує наступні схеми застосування ПД: 60-80 мг фуросеміду в/в болюсно, потім 40-60 мг/год інфузійно; 20-40 мг торасеміду в/в болюсно, потім 10-20 мг/год інфузійно.

Фуросемід і торасемід мають спільний механізм дії – пригнічення ренальної абсорбції іонів натрію і хлору у висхідній частині петлі Генле, проте торасемід має низку важливих переваг. На відміну від фуросеміду, торасемід не спричиняє виразних електролітних змін, на його біодоступність (90-95%) не впливає приймання їжі або набряк слизової кишечника, а потенціал при застосуванні перорально і в/в однаковий. Якщо тривалість ефекту фуросеміду становить 6-8 год, то торасеміду – 12-24 год. Фуросемід виводиться нирками (що є проблемою для пацієнтів із нирковою недостатністю), тоді як 70-80% торасеміду – через печінку і 20-30% – нирки. Тривалий час напіввиведення торасеміду дозволяє досягти вищої кумулятивної екскреції натрію протягом доби та, відповідно, ліпшої діуретичної відповіді.

У дослідженні TORIC, в якому порівнювали ефекти фуросеміду (n=527, середня доза – 40 мг), торасеміду (n=778, середня доза – 40 мг) та інших діуретиків при застійній СН, у пацієнтів групи торасеміду спостерігалися найбільше зниження загальної та серцево-судинної (СС) смертності, менша частота гіпокаліємії та ліпше утримання функціонального стану (класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA]) при тривалому амбулаторному спостереженні (Cosin et al., 2002). Як показало випробування

DUEL (2010), частота побічних явищ на тлі використання торасеміду в 14 разів нижча, ніж фуросеміду. Також доведено, що торасемід зменшує колагеноутворення в міокарді за рахунок зниження синтезу альдостерону, блокади його рецепторів та пригнічення активності ферменту, який каталізує утворення колагенових волокон I типу (Acuna, 2011).

Лекторка зазначила, що коли треба перевести хворого з фуросеміду на торасемід, при перерахунку дози найчастіше використовують коефіцієнт 4, тобто 40 мг фуросеміду відповідає 10 мг торасеміду. Але чим вищу дозу фуросеміду отримує пацієнт, тим менший цей коефіцієнт: 60-80 мг фуросеміду відповідає 20 мг торасеміду, а 500 мг фуросеміду – 200 мг торасеміду.

В Україні, зокрема, представлено препарат Торасемід Сандоз® з унікальною можливістю вибору дозувань. Він випускається у формі таблеток, що містять 10, 20, 50, 100 або 200 мг торасеміду. Додаткову зручність для пацієнта при застосуванні індивідуальної дози діуретика забезпечує технологія, яка дозволяє легко поділити таблетку на рівні частини.

Якщо протягом доби після госпіталізації хворого із застоєм з об'ємним перевантаженням не було досягнуто достатньої діуретичної відповіді тільки на ПД, у заяві ESC запропоноване застосування комбінованої діуретичної терапії, яку розподілено на три лінії (W. Mullens et al., 2019).

Перша лінія комбінованого лікування передбачає поєднання ПД із тіазидними або тіазидоподібними діуретиками. В рекомендаціях ESC (2016) щодо лікування СН зазначені тіазидний діуретик гідрохлоротіазид (ГХТ) та тіазидоподібні – ксіпамід й індапамід. Для останнього відсутні достатні докази щодо ефективності лікування рефрактерного набрякового синдрому. У порівнянні з ГХТ ксіпамід має вищу біодоступність (90 vs 60-80%) та довший час напіввиведення (15-25 vs 10-16 год). Якщо ГХТ елімінується через нирки – 95%, печінку – 5%, то ксіпамід – через печінку та кишечник – 60-70%, нирки – 30-40%. Це пояснює те, що ГХТ не чинить дії при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнта <40 мл/хв/1,73 м², тоді як ксіпамід ефективний при ШКФ 10-15 мл/хв/1,73 м² та навіть за термінальної хронічної хвороби нирок (Knauf et al., 2005).

Доповідачка звернула увагу слухачів на схему лікування пацієнтів із рефрактерною СН, яку застосовують у відділенні СН Інституту кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска: зранку – ПД перорально (фуросемід або торасемід), потім – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон по 50-150 мг, об 11:00-12:00 год оцінюється діурез хворого і призначається ПД в/в крапельно (фуросемід або торасемід) для досягнення цільового діурезу 2,5-3,0 л/добу; якщо до 16:00 діуретична відповідь недостатня, додають ксіпамід у дозі 20-40 мг перорально.

Друга лінія комбінованої діуретичної терапії передбачає поєднання у стаціонарних пацієнтів ПД з ацетазоламідом (діакарбом) по 250 мг двічі на добу. Крім натрію і калію діакарб також виводить бікарбонати, тому його доцільно використовувати в осіб із гіперкаліємією та алкалозом.

У межах комбінованої терапії третьої лінії пропонується додавання до ПТ інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) – препаратів, що використовують при цукровому діабеті. Інгібітори SGLT2 блокують всмоктування глюкози та натрію з первинної сечі у сегменті S1 проксимального каналця нефрона, адже діють подібно до осмодіуретиків. На конгресі ESC (2019) були представлені результати дослідження DAPA-HF, згідно з якими в осіб із СН інгібітор SGLT2 дапагліфлозін, незалежно від наявності у пацієнта ЦД, знижує частоту СС-смерті та госпіталізації з приводу СН на 26%, частоту випадків погіршення СН – на 30%, а смерті з усіх причин – на 17% (McMurray et al., 2019).

Загалом, як відзначила лекторка, комбінована терапія з діуретичними засобами – це послідовна нефронна блокада. У сегменті проксимального каналця нефрона працюють ацетазоламід та інгібітори SGLT2, петлі Генле – ПД, дистального каналця – тіазидні та тіазидоподібні діуретики, збірної трубочки – АМР та вальпани. Останні цікаві тим, що вони виводять рідину, вільну від натрію: це дозволяє запобігти гіпонатріємії. Але вальпани показані виключно при гострій СН та включені лише до рекомендацій Американського товариства кардіологів, до того ж в Україні поки не зареєстровані.

Група АМР у рекомендаціях ESC винесена в пункт, де зазначені так звані паралельні втручання (Mullens et al., 2019).



Н.А. Ткач

Упродовж першої доби після госпіталізації рекомендовано розглянути раннє призначення АМР при зниженому рівні калію, другою – почати/продовжити застосування АМР. У тяжких рефрактерних пацієнтів із набряковим синдромом використовують спіронолактон до 100-200 мг/добу та еплеренон по 150 мг/добу в діуретичних дозах. Зручне для хворих дозування спіронолактону має препарат Спіронолактон Сандоз®, який випускається у формі таблеток по 50 і 100 мг, кожна з яких може бути легко розподілена на рівні частини. При використанні АМР варто пам'ятати, що 1-2 рази на тиждень слід проводити контроль вмісту креатиніну та калію у крові; при підвищенні рівня калію крові до 5,5 ммоль/л або креатиніну до 221 мкмоль/л (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²) дозу АМР треба зменшити у два рази; якщо рівень калію ≥6,0 ммоль/л та/або креатиніну >310 мкмоль/л (ШКФ <20 мл/хв/1,73 м²), приймання АМР треба призупинити.

Лише у тих випадках, коли комбіноване діуретичне лікування виявилось неефективним, і застійні явища зберігаються, може бути застосована рятівна терапія з ультрафільтрацією (Mullens et al., 2019).

Лекторка розповіла про додаткові можливості подолання тяжких застійних явищ у пацієнтів із СН, які застосовуються в Інституті кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска. Насамперед, це корекція гіпопротеїнемії, якщо вона підтверджена у пацієнта (в/в введення альбуміну), за показаннями – видалення трансудату із плевральної та черевної порожнини, застосування низькомолекулярних гепаринів з метою поліпшення кровопостачання нирок та зниження рівня альдостерону.

Коли застій у хворого на СН усунуто, виписування зі стаціонара можливе за наявності клінічної стабілізації за допомогою пероральних препаратів протягом принаймні 24 год. При виписці пацієнт має отримати призначення ПД у письмовій формі із зазначеною дозою та протоколом її збільшення або зменшення. Такі хворі потребують раннього амбулаторного клінічного та лабораторного спостереження (бажано протягом двох тижнів).

На амбулаторному етапі проводять підтримувальну діуретичну терапію, мета якої – збереження еуволемічного стану з використанням найнижчих ефективних доз діуретиків. Таке лікування передбачає щоденне застосування діуретиків, яке забезпечує збалансований діурез та стабільну вагу. Практика призначення «ударних» доз діуретиків один раз на кілька днів тяжко переноситься хворими, зокрема, через додаткову стимуляцію РААС.

На додаток, Н.А. Ткач зупинилася на проблемах, які можуть виникати на позагоспітальному етапі лікування пацієнтів із СН. До них, зокрема, належать некоректні лікарські призначення: відсутність чітко зазначених доз препаратів, призначення калієвмісних засобів без контролю рівня калію тощо. Також поширеним є невиконання пацієнтом рекомендацій клініциста щодо способу життя, харчування, самоконтролю, а також медикаментозних призначень. Тому вкрай важлива інформаційна робота із хворими. Підвищенню прихильності пацієнтів до лікування сприяє: призначення меншої кількості таблеток на добу, зокрема за рахунок використання фіксованих комбінацій та монопрепаратів у зручних дозуваннях, пояснення хворому, навіщо він має приймати той чи інший препарат, а також призначення з огляду на економічні можливості пацієнта.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я  
3-04-КРД-РЕЦ-0620

## Амбулаторне моніторування ЕКГ

**Наприкінці квітня 2020 р. відбувся перший науково-практичний онлайн-семінар, присвячений детальному розгляду основних аспектів ведення пацієнтів із безсимптомними аритміями. Цей захід був організований співробітниками кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ) та кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти (ФПДО) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.**



Завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов розповів про діагностику та пріоритети лікування безсимптомних аритмій. У клінічній практиці доволі частими є безсимптомні аритмії, які зустрічаються в різноманітних клінічних ситуаціях та можуть мати різне прогностичне значення. При цьому лікар має визначитися, чи потрібно лікувати ту чи іншу аритмію з позиції стратифікації ризику серцево-судинної (СС) смертності, оскільки чимало порушень серцевого ритму є випадковою знахідкою і не потребують жодного лікування.

У чому саме полягає небезпека безсимптомних аритмій? Спікер зауважив, що в деяких ситуаціях вони можуть свідчити про потенційний ризик появи життєво небезпечних аритмій — шлуночкової тахікардії, фібриляції шлуночків тощо. За розвитку передсердних порушень серцевого ритму насамперед спостерігаються такі дві групи специфічних ускладнень, як тахікардіоміопатія та тромбоемболічні ускладнення. Тахікардіоміопатією вважається кардіоміопатія зі зниженою насосною функцією лівого шлуночка (ЛШ) унаслідок постійної або часто рецидивної тахікардії, яка повністю або частково піддається зворотному розвитку після відновлення синусового ритму (Gallagher et al., 1985).

Остання класифікація прогностичного значення аритмій передбачає розрізнення аритмій високого, помірного та низького ризику (Fogoros et al., 2018). Безперечно, до аритмій високого ризику належать шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, атріовентрикулярна (АВ) блокада III ступеня з неадекватним «вислизанням», а також фібриляція передсердь (ФП) у поєднанні з синдромом передчасного збудження шлуночків. Аритміями низького ризику є передсердна екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія, дисфункція синусового вузла тощо.

За словами професора, ФП займає проміжну позицію та асоційована з помірним ризиком СС-смертності, зумовленим тромбоемболічними ускладненнями та розвитком серцевої недостатності (СН). Очевидно, певний вплив на ризик виникнення ФП має і передсердна екстрасистолія. Проте це не означає, що пацієнт із передсердною екстрасистолією потребує негайного призначення антиаритмічної терапії з метою профілактики ФП. У таких випадках доцільним буде динамічне спостереження.

Зокрема, на Європейському конгресі кардіологів 2016 р. було оприлюднено результати одного із клінічних досліджень, де було показано, що найчастішим ускладненням у пацієнтів з артеріальною гіпертензією протягом чотирьох років спостереження була ФП (Vargs et al., 2016). Тому останнім часом активно обговорюється питання скринінгу на предмет наявності ФП в осіб літнього віку.

У нещодавньому дослідженні щодо виявлення субклінічної ФП у пацієнтів віком від 65 років із синдромом обструктивного апное сну в поєднанні з дилатацією лівого передсердя або з підвищеним рівнем мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) проводили тривале моніторування електрокардіограми (ЕКГ) із використанням імплантованих пристроїв. При цьому в 35% хворих при 1,5-річному

спостереженні з'явилася безсимптомна ФП тривалістю більш ніж 5 хв. Також у кожного 4-го пацієнта виникала безсимптомна ФП, що тривала понад 30 хв (Healey et al., 2017).

Разом із цим в американських рекомендаціях зазначено, що сучасна доказова база недостатня для того, щоб оцінити баланс співвідношення вартості й користі тотального ЕКГ-скринінгу з метою виявлення ФП у всіх осіб старше 65 років. Для того щоб обґрунтувати доцільність тривалого моніторингу ЕКГ у того чи іншого пацієнта, слід враховувати наявність та взаємодію різноманітних факторів ризику ФП, як-от артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, дисфункція щитоподібної залози тощо.

Крім того, тривалий моніторинг ЕКГ для діагностики малосимптомної чи безсимптомної ФП є доцільним у пацієнтів із дисфункцією синусового вузла, імплантованими електрокардіостимуляторами (ЕКС), після перенесеної транзиторної ішемічної атаки (ТІА) або гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), а також у хворих, яким нещодавно проводили кардіоверсію чи процедуру радіочастотної абляції з приводу персистентної ФП. Сьогодні неврологи особливо зацікавлені у збільшенні тривалості моніторингу ЕКГ серед тих пацієнтів, у яких виникли ТІА або ГПМК нез'ясованої етіології. Тому з'явилася ідея 30-денного неінвазивного моніторингу ЕКГ, що дозволяє досягнути максимальних можливостей у плані виявлення безсимптомної ФП.

Останнім часом для позначення коротких пароксизмів власне ФП тривалістю до 30 с стали використовувати новий термін «мікро-ФП». Її потрібно чітко відрізнити від ектопічної передсердної тахікардії, де перед кожним комплексом QRS наявний зубець Р. Слід зазначити, що мікро-ФП вважається фактором ризику виникнення ФП. Згідно з європейськими рекомендаціями 2016 р., наявність пароксизмів з ознаками ФП тривалістю понад 30 с під час холтеровського моніторингу (ХМ) ЕКГ є підставою для встановлення діагнозу ФП.

Олег Йосипович зауважив, що у лікувальній стратегії ФП можна виділити наступні чотири так звані стовпи терапевтичної тактики:

- корекція способу життя і факторів ризику;
- антикоагулянтна терапія (АКТ), призначення якої насамперед слід розглядати в осіб із безсимптомною ФП;
- контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- контроль, відновлення та утримання синусового ритму.

Своєчасне виявлення ФП — це насамперед шлях до своєчасного призначення антикоагулянтів, що забезпечує ефективнішу профілактику розвитку інсультів. Пацієнти із персистувальною формою ФП, незалежно від інших факторів ризику, потребують обов'язкового призначення антикоагулянтів.

Існує багато міфів стосовно призначення АКТ у пацієнтів із ФП та ризиком виникнення інсульту за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у 0 балів. Насправді в рекомендаціях зазначено, що в такій ситуації не потрібна АКТ. Проте деякі лікарі вважають, що доцільність АКТ у даних клінічних випадках залежить від того, якою є форма ФП. Скажімо, постійна форма ФП дає більше підстав для розгляду питання щодо призначення антикоагулянтів у хворих, які мають 0 балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

У контексті доцільності АКТ та її термінів у пацієнтів із короткими епізодами передсердних тахіаритмій цікавими є дані реєстру RATE 5379 пацієнтів з ЕКС або ІКД. Відомо, що короткі епізоди передсердних тахіаритмій не асоціювалися з підвищенням ризику клінічних подій. Проте у цих хворих не були диференційовані ектопічні передсерді тахікардії та мікро-ФП. Відповідно, потреба у призначенні антикоагулянту більшою мірою залежить від ризику інсульту, ніж тривалості епізодів ФП (Botto et al., 2009).

Тож від чого залежить доцільність кардіоверсії у пацієнтів із вперше діагностованою ФП? Як зазначив О.Й. Жарінов, насправді, тут вік є надзвичайно важливим критерієм. Так, у молодих пацієнтів, незалежно від терміну виникнення ФП, варто боротися за синусовий ритм, адже його збереження асоційоване зі зменшенням імовірності ускладнень, можливим зворотним ремоделюванням лівого передсердя і ЛШ, а також кращим виживанням хворих.

Але в реальній клінічній практиці основним критерієм, який найбільшою мірою впливає на рішення щодо проведення кардіоверсії, є наявність симптомів аритмії. Дуже часто самі пацієнти відмовляються від відновлення ритму через відсутність клінічних симптомів. Але судження хворого щодо власних симптомів може докорінно змінитися після відновлення ритму. Тому в осіб із безсимптомною ФП важливий детальний збір анамнезу, що в багатьох випадках дозволяє виявити аспекти погіршення якості життя, зменшення переносимості фізичних навантажень тощо.

Отже, проблема безсимптомної ФП і надалі лишатиметься актуальною, оскільки остаточно не з'ясовано користь від контролю синусового ритму та катетерного лікування. Достеменно невідомо, якою має бути тривалість терапії пероральними антикоагулянтами у разі проведення радіочастотної абляції. В консенсусі Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2018) зазначено, що застосування антиаритміків при безсимптомній ФП залишається на розсуд лікаря в кожному окремому випадку. Проте антиаритмічну терапію не може бути призначено як заміну АКТ.



Віктор Олександрович Куч, к. мед. н., доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, розглянув основні аспекти діагностики та лікування безсимптомних брадиаритмій. У разі виявлення безсимптомних брадиаритмій кожного лікаря насамперед цікавить, чи потрібна пацієнтові кардіостимуляція, і чи не загрожує йому раптова серцева смерть. Для цього під час моніторування ЕКГ важливо пам'ятати про нормальні параметри функції синусового вузла (СВ). Так, удень мінімальна частота синусового ритму має бути >40 уд./хв, а вночі — не менш ніж 35 уд./хв. Проте в осіб молодого віку, особливо спортсменів, у нічний час синусова брадикардія буває на рівні 30-31 уд./хв. При цьому вдень частота синусового ритму має адекватно збільшуватися, досягаючи субмаксимальних і максимальних величин ЧСС (понад 100 уд./хв).

Як зауважив доповідач, зазвичай синусову брадикардію класифікують на:

- фізіологічну — нічну, вікову (молоді/літні особи), ортостатичну, сімейну, ваготонічну, спортивну;
- ситуаційну — церебральну, дисгормональну, гіподинамічну, дистрофічну, рефлекторну, медикаментозну;
- синдром слабкості СВ (СССВ), коли брадикардія стійка, тривала, постійна та медикаментозно резистентна.

СССВ — це хвороба із прогресувальним перебігом і появою тяжких брадиаритмій, оскільки часто наявне органічне ураження передсердь, СВ, синоатріальної зони, а також АВ-вузла. Про органічне ураження СВ (хронотропну недостатність або некомпетентність СВ) свідчить відсутність адекватного приросту ЧСС вдень ( $\leq 90$  уд./хв) і при значних фізичних навантаженнях ( $\leq 110$  уд./хв).

Якщо брадикардія інтермітувальна, необхідні триваліша реєстрація ЕКГ (амбулаторне моніторування ЕКГ, імплантація монітору ЕКГ), проведення провокаційних проб або електрофізіологічного дослідження для задокументування появи брадикардії чи фіксації пауз, які можуть бути і симптомними. Асимптомні брадикардії інколи зумовлені появою ектопічних ритмів — пасивних передсердних ритмів із ЧСС зазвичай 45-55 уд./хв. Тривала реєстрація таких ритмів є проявом дисфункції СВ. Так, виникнення пасивних замісних ритмів, хоча й асимптомних, може бути пов'язане з синоатріальною блокадою (СА) 2:1, зупинкою синусового вузла (буває рідко) або субтотальною синоатріальною блокадою. Безсимптомна СА-блокада 2:1 дуже часто виникає у стані спокою в молодих людей — тоді вона не потребує активного лікування. Ця ситуація зумовлена підвищенням тону сом блукаючого нерва і не має несприятливого прогнозу. Якщо ж брадикардія все ж таки симптомна, тривала і часто виникає вдень, варто подумати про доцільність виконання постійної кардіостимуляції.

Віктор Олександрович підкреслив, що для прийняття рішення про необхідність кардіостимуляції за дисфункції СВ слід обов'язково довести зв'язок симптомів із брадиаритмією. Немає чітко визначених параметрів ЧСС, при яких ЕКС є абсолютним показанням. Скажімо, ситуаційні брадикардії (ЧСС може бути в межах 28-30 уд./хв) та асимптомні синусові паузи тривалістю до 6 с не свідчать про крайню потребу проводити кардіостимуляцію.

Слід зазначити, що брадиаритмії при АВ-блокадах є абсолютним показанням для кардіостимуляції. До них відносять повні АВ-блокади із замісним ритмом АВ-сполучення (вроджені повні АВ-блокади у дітей), хронічні повні АВ-блокади III ступеня незалежно від частоти замісного ритму, АВ-блокади II ступеня 2-го типу.

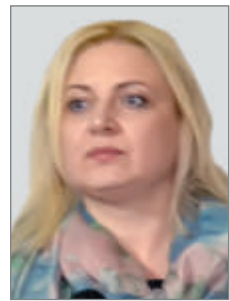
При цьому тактику очікування застосовують за наступних трьох варіантів повної АВ-блокади:

1. Гостра блокада, яка виникла на тлі гострого заднього або переднього інфаркту міокарда. Така АВ-блокада проходить переважно спонтанно протягом 2-7 діб, і лише приблизно в кожному 10-му випадку потрібна імплантація постійного ЕКС.

2. Післяопераційні АВ-блокади III ступеня чи субтотальні блокади — при їхньому збереженні більш ніж 10 днів необхідна імплантація ЕКС.

3. Вроджені АВ-блокади — за відсутності факторів ризику імплантацію ЕКС проводять у дітей віком 15-16 років.

Крім того, показаннями для імплантації постійного ЕКС при безсимптомній постійній формі ФП у разі постійного моніторингу ЕКГ є виявлення пауз тривалістю понад 4 с, двох пауз — 3-4 с, а також інтерміттивного синдрому Фредеріка.



**Доцентка кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, к. мед. н. Уляна Петрівна Черняга-Ройко** зупинилася на питаннях вибору тривалості моніторування ЕКГ залежно від клінічної ситуації. У сучасній кардіологічній практиці моніторинг ЕКГ можна здійснювати за допомогою різноманітних методик. Зокрема, це ХМ ЕКГ, патч-монітори, подійне моніторування (ПМ) ЕКГ, імплантовані пристрої тощо. Кожен із цих методів має як свої переваги, так і недоліки, але правильний вибір тривалості та методу моніторування ЕКГ дозволяє своєчасно розпізнати

життєво загрозові порушення серцевого ритму та попередити раптову серцеву смерть.

Сьогодні дуже активно використовують ХМ ЕКГ тривалістю від 48 год до 7 діб. У міжнародних настановах щодо ведення хворих на ФП чітко зазначено, що пацієнти після перенесених ТІА або ГПМК потребують ХМ ЕКГ протягом 72 год. Також при гіпертрофічній кардіоміопатії рекомендоване проведення 48-годинного ХМ ЕКГ кожні 6-12 місяців із метою виявлення не лише шлуночкових порушень ритму, але й безсимптомної ФП. Звісно, є певні обмеження тривалого ХМ, що пов'язані зі шкірними алергічними реакціями через мацерацію шкіри електродами.

Спікерка виділила такі основні показання до виконання ХМ ЕКГ:

- об'єктивізація симптомів, які можуть бути пов'язані з порушеннями серцевого ритму і провідності;
- стратифікація ризику в осіб зі структурною хворобою серця;
- аналіз ефективності лікування аритмій;
- оцінка функції імплантованих пристроїв;
- діагностика ішемії міокарда (підозра на розвиток варіантної стенокардії);
- пошук безсимптомних порушень ритму в певній категорії пацієнтів.

Діагностика ішемії міокарда під час ХМ може мати значення у тих хворих, в яких неможливо за тих чи інших причин виконати тест із фізичним навантаженням. Підтвердженням власне ішемії міокарда при проведенні ХМ є елевація або депресія сегмента ST більш ніж 1 мм, яка триває понад 1 хв, і наступний її епізод виникає через  $\geq 1$  хв. Проте в останніх рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із хронічним коронарним синдромом зазначено, що виявлення змін реполяризації під час ХМ у жінок рідко асоційоване з безсимптомною ішемією. Дійсно, випадки інтактних судин при виконанні коронарографії мають місце серед тих хворих, в яких були статистично достовірні зміни сегмента ST під час ХМ ЕКГ.

Проте, за словами Уляни Петрівни, якщо під час ХМ ЕКГ не виявлено симптомів та зафіксованих ознак аритмії, це не завжди свідчить про відсутність проблеми в того чи іншого пацієнта. Особливу увагу слід звернути на осіб із синкопальними станами, в яких оптимальний моніторинг ЕКГ можна забезпечити за допомогою саме імплантованих пристроїв. Вони дозволяють спостерігати за хворим впродовж трьох років, дистанційно зчитувати інформацію та приймати відповідні рішення. Зрозуміло, що і ХМ ЕКГ можна застосовувати в пацієнтів із синкопе за відсутності триваліших методів моніторингу ЕКГ.



**Завідувач кафедри променевої діагностики ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького, к. мед. н. Михайло Степанович Сороківський** розповів про можливості й обмеження методу ПМ (фрагментарного) моніторування ЕКГ, що являє собою запис та аналіз відносно коротких фрагментів ЕКГ протягом певного тривалого часу. Обов'язковими складовими системи ПМ є портативний пристрій для реєстрації сигналів ЕКГ та прилад, що може зберігати і надсилати кардіограми (як правило, смартфон). Запис ЕКГ здійснюється за командою (натискання кнопки), за розкладом та у разі тривоги (епізод тахікардії або брадикардії).

Доповідач зазначив, що сьогодні найпоширенішим пристроєм для запису ЕКГ є Apple watch. Окрім визначення ЧСС та запису ЕКГ, він може навіть диференціювати вид ритму. Ще одним спеціалізованим пристроєм є Wecardio, що реєструє І стандартне відведення з пальців рук, а також може записати одноканальну ЕКГ із грудних відведень  $V_1$  і  $V_6$ . Це дуже важливо, адже відведення  $V_1$  є вирішальним для визначення типу аритмії, її топіки (правий чи лівий шлуночок).

Потреба у проведенні ПМ ЕКГ з'являється за умови наявності симптомів один раз на тиждень або рідше, коли 48-72-годинне ХМ ЕКГ може бути неефективним. Проте перед ПМ доцільно виконати ХМ ЕКГ.

Важливою перевагою цього методу, на думку Михайла Степановича, є можливість досить тривалого обстеження (30-60-90 днів), яке передбачає не постійний запис ЕКГ, а в момент появи симптомів (прискорене серцебиття, перебої в роботі серця, запаморочення, задишка тощо). Реєстрація показників може тривати від 10 с до 8 год. Дуже важливо, що при порушенні ритму пристрій за 1-2 хв передає ЕКГ лікарю.

На жаль, метод ПМ ЕКГ має низку обмежень, як-то потреба у наявності смартфона або планшета, навчання хворого, врахування його індивідуальних особливостей (наприклад, у разі тремору рук, за якого неможливо записати ЕКГ із пальців), необхідність у постійному інтернет-зв'язку для швидкого пересилання ЕКГ, а також одноканальний запис ЕКГ часто не дозволяє розпізнати аритмію.



**Головна лікарка медичного центру «Добре серце» (м. Київ) Наталія Станіславівна Євтушенко** представила рідкісні клінічні випадки, виявлені та підтверджені за допомогою ХМ ЕКГ. Так, однією з найчастіших причин розвитку тяжких шлуночкових порушень ритму серця є синдром подовженого QT. Його головний етіологічний фактор — вроджена або набута дисфункція калієвих каналів, яка призводить до уповільнення та асинхронної реполяризації різних ділянок міокарда.

Синдром подовженого QT зазвичай діагностується випадково при первинному записі ЕКГ. У такому разі в пацієнта з'ясовують сімейний анамнез, наявність синкопе в минулому. Також проводять ХМ ЕКГ для діагностики супутніх порушень серцевого ритму. Норму коригованого QT прийнято розраховувати за формулою Базетта. У жінок в нормі QT становить 470 мс, а в чоловіків — 440 мс.

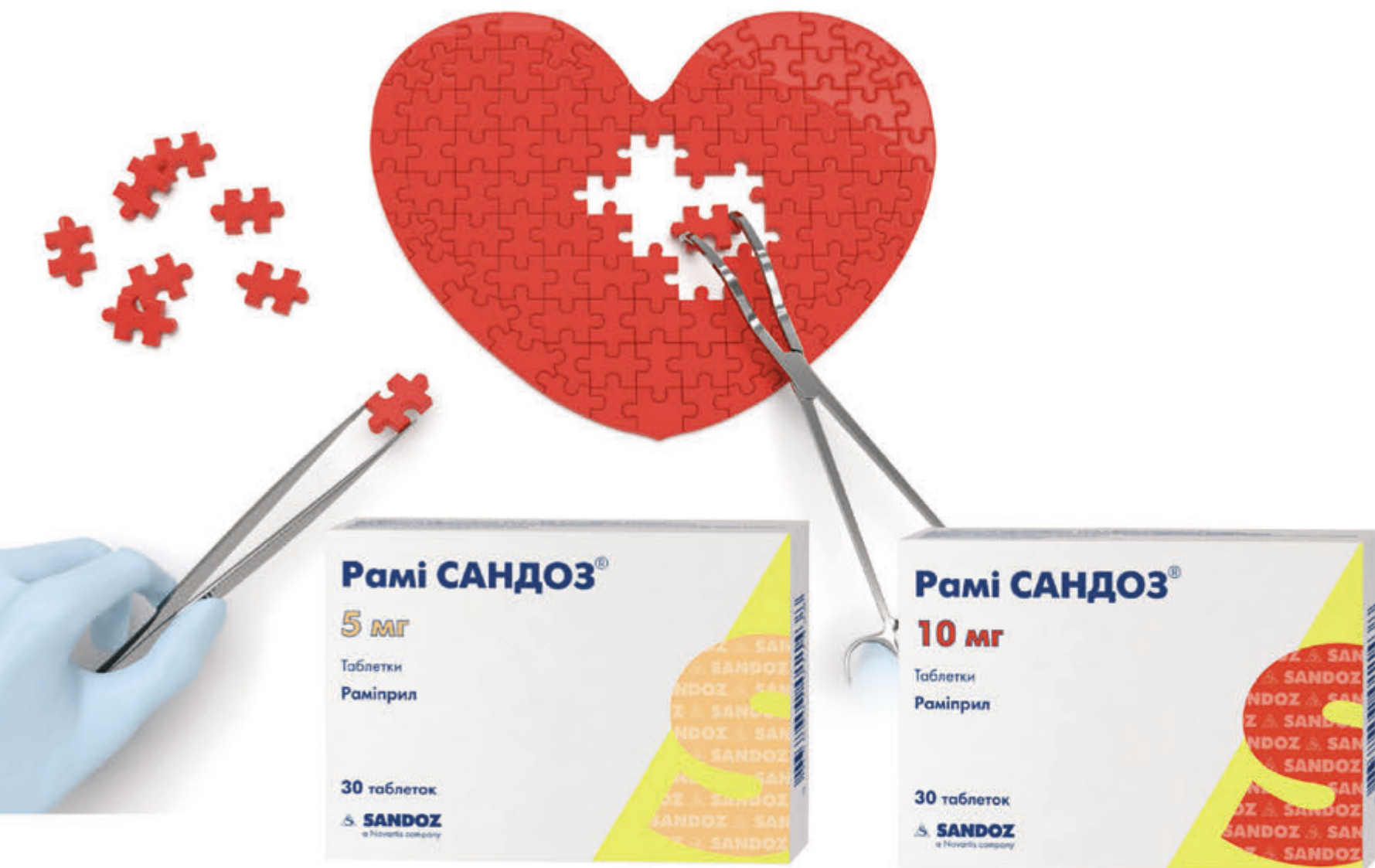
Ще одним рідкісним захворюванням, що може призвести до раптової серцевої смерті, є синдром Бругада. Клінічно він характеризується наявністю синкопальних станів у пацієнтів, які не мають органічної серцевої патології. На ЕКГ виявляють зміни за типом псевдоблокади правої ніжки пучка Гіса і специфічну елевацію сегмента ST у грудних відведеннях ( $V_1$ - $V_3$ ). При цьому обов'язковим є ХМ ЕКГ для фіксації приступу у вигляді шлуночкових порушень ритму.

Доповідачка представила власні клінічні випадки синдрому подовженого QT та синдрому Бругада у дітей віком 2 і 9 років, а також новонародженої дитини. За наявності таких захворювань із метою запобігання раптовій серцевій смерті необхідна імплантація кардіовертера-дефібрилятора. При цьому новонародженим та дітям дошкільного віку за можливості рекомендована тактика очікування, оскільки є значні труднощі із налаштуваннями пристроїв через фізіологічно високу частоту синусового ритму в дітей молодшого віку.

*Проведений на платформі Microsoft Teams онлайн-семинар став першим підсумком чималої роботи, здійсненої останнім часом кафедрою функціональної діагностики для впровадження дистанційних технологій навчання в освітній процес. Протягом 4-годинного вебінару на зв'язку постійно були близько 600 лікарів, серед яких переважна більшість — кардіологи і лікарі з функціональної діагностики. Активне залучення аудиторії у процес навчання, відчуття безпосереднього контакту кожного лікаря з доповідачами, незаангажованість наукового змісту, можливість нарешті поставити «наболіле» запитання та оперативно отримати на нього відповідь — переваги, які учасники змогли відчутти під час вебінару.*

Підготувала **Людмила Оніщук**

# РАМІ САНДОЗ® - ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ АТ ТА ЗАХИСТ ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ<sup>1,3,\*</sup>



- Доведена органопротекторна дія<sup>3</sup>
- Широкий спектр показань<sup>2</sup>
- Збалансованість виведення:  
нирки 60%, печінка 40 %<sup>1</sup>
- Застосовується 1 раз на добу,  
незалежно від прийому їжі<sup>2</sup>

1. Vuong A.D. and Annis L.G. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease. The Ann of Pharmacother. 2003; 37(3): 412 -419. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз®. 3. HOPE and MICRO-HOPE study investigators: The Lancet, 2000. 355 (9200): 253-259. \*Мається на увазі доведена органопротекторна дія молекули раміприлу.

#### Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Рамі Сандоз® (Ramipril)

Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів з вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу; цукровим діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії  $\geq 3$  г/добу. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. РП: UA/11299/01/02, UA/11299/01/03. Категорія відпуску. За рецептом.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, [drugs\\_safety.ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 1-07-PAM-PELJ-0219

# Лікування хворих із високим серцево-судинним ризиком

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують займати перші позиції з-поміж причин інвалідності та смертності серед населення всього світу. Раннє виявлення факторів ризику ССЗ та їхня адекватна корекція забезпечують ефективне попередження кардіоваскулярних катастроф і зменшення асоційованих із ними летальних наслідків. Про сучасні терапевтичні підходи щодо профілактики та лікування ССЗ розповів Юрій Миколайович Сіренко, д. мед. н., професор кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, завідувач відділення симптоматичних гіпертензій Інституту кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України (м. Київ).**

Патогенетичною основою для виникнення й розвитку ССЗ та їхніх ускладнень є порушення функції ендотелію — метаболічно високоактивного «органу», що забезпечує оптимальне функціонування всіх судин. Загальна маса ендотелію судин становить приблизно стільки ж, скільки важить печінка, — майже 2,5 кг. Загальна площа ендотелію — практично 600 м<sup>2</sup>.

Відомо, що ендотелій утримує баланс між вазодилатувальними та вазоконстрикторними факторами, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних клітинних та неклітинних структур, а також впливає на судинну проникність (Harrison et al., 2002). Метаболічна функція ендотелію полягає не тільки в синтезі вазоактивних речовин, але й інактивації певних субстанцій, які циркулюють у крові — ацетилхоліну, гістаміну, брадикініну, катехоламінів тощо (Aird, 2005; Cines et al., 1998; Galley, Webster, 2004).

Порушення функції ендотелію лежить в основі концепції серцево-судинного (СС) континууму. Вона була сформульована 1991 р. американськими патофізіологом V. Dzau та клініцистом E. Braunwald. Слово «континуум» походить із математики й означає безперервність існування функції в будь-який період. Процес формування атеросклерозу під впливом різноманітних факторів ризику також є безперервним процесом, що триває протягом кількох десятиліть в організмі кожної людини.

До основних факторів ризику, які зумовлюють прогресування атеросклерозу, відносять артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, цукровий діабет (ЦД) та інсулінорезистентність. Окрім того, певну роль відіграють такі поведінкові чинники, як куріння, низька фізична активність, надмірна маса тіла і нерациональне харчування. Взаємодія усіх цих факторів ризику в кінцевому результаті призводить до розвитку різних атеротромботичних ускладнень, як-то коронарний тромбоз, тромбоз мозкових, периферичних судин тощо.

При виникненні тромбоемболічних подій у вільних судинах поступово відбуваються структурні зміни в міокарді, що зумовлює зниження його скоротливості та дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Наслідком підвищення навантаження на інтактні кардіоміоцити як при ІМ, так і АГ є гіпертрофія кардіоміоцитів за рахунок продукції саркоплазматичних скорочувальних одиниць. Процес структурно-геометричних змін серця називається ремоделюванням міокарда і на кінцевому етапі призводить до формування термінальної стадії серцевої недостатності (СН).

Слід відмітити, що ймовірність виникнення повторних атеротромботичних ускладнень протягом першого року після перенесеного інсульту спостерігається у 10,6% хворих, а після інфаркту міокарда (ІМ) — у 6%. Якщо від моменту розвитку інфаркту або інсульту минув більш ніж рік, частота розвитку повторних СС-катастроф у цих пацієнтів стає однаковою — 5,2% на рік (Karlan et al., 2005).

Як обрати найоптимальнішу лікувальну стратегію у пацієнтів із високим СС-ризиком? Торік вийшли нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС). Термін «хронічний коронарний синдром» з'явився в цій настанові вперше. Раніше замість нього вживали поняття «стабільна стенокардія». Ці зміни зумовлені застосуванням у таких хворих різних методів ревааскуляризації міокарда, внаслідок чого симптоми стенокардії нівелюються, але атеросклероз коронарних судин залишається. Тому в нових рекомендаціях було виділено шість різних клінічних сценаріїв перебігу ХКС. При цьому використання антиішемічного медикаментозного лікування розподілено на чотири кроки. Основу на всіх етапах лікування осіб із ХКС становлять три групи препаратів — β-блокатори (ББ), антагоністи кальцієвих каналів (АКК) та нітрати тривалої дії. Проте антиангінальна терапія не впливає на прогноз у хворих на ССЗ.

Важливо розуміти, що прогноз у таких пацієнтів значною мірою залежить від впливу тієї чи іншої медикаментозної терапії саме на судинну стінку, тобто, насамперед, на ендотелій. У численних рандомізованих клінічних дослідженнях було доведено вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) практично на всі

ланки СС-континууму завдяки зменшенню активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Відповідно до нових рекомендацій щодо лікування осіб із ХКС, іАПФ слід призначати всім пацієнтам, які мають АГ, СН або ЦД (I, A). Також у пацієнтів з АГ та нещодавно перенесеним ІМ потрібно застосовувати блокатори РААС і ББ. При цьому рекомендоване наступне досягнення цільових рівнів офісного артеріального тиску (АТ): систолічний АТ має бути в межах 120-130 мм рт. ст. для загальної популяції та 130/140 мм рт. ст. для осіб похилого віку (>65 років).

У даному контексті треба згадати про цікаве клінічне дослідження ISCHEMIA, перші результати якого було оприлюднено в листопаді минулого року (Reynolds et al., 2019). Дану роботу організував і профінансував уряд США із метою визначення оптимального підходу до лікування хворих на ХКС. Учасників розділили на дві групи, виключивши пацієнтів з ураженням стовбура лівої коронарної артерії, що є абсолютним показанням для ревааскуляризації. В першій групі використовували інтервенційні методи лікування, у другій — тільки медикаментозну терапію. При цьому ББ застосовували майже в 90% хворих обох груп, АКК — у 40%. Через п'ять років спостереження було продемонстровано, що загальна смертність в обох групах не відрізнялася. Тобто оптимальна фармакотерапія в пацієнтів із ССЗ, зокрема із високим ризиком, є прийнятною лікувальною тактикою за умови використання препаратів із доведеною клінічною ефективністю та позитивним впливом на прогноз у майбутньому.

Серед сучасних представників іАПФ із доведеною клінічною ефективністю в лікуванні АГ, постінфарктної дисфункції ЛШ, хронічної СН, хронічної ниркової дисфункції, регресі гіпертрофії ЛШ варто відзначити препарат **раміприл**. Це високоліпофільний іАПФ, який добре проникає до тканин, впливаючи як на циркулювальну, так і тканинну РААС, що забезпечує його органопротекторні властивості. Важливо відмітити, що раміприл має подвійний шлях виведення — печінковий та нирковий. У разі перорального приймання раміприл активно всмоктується протягом однієї години, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2-4 години після застосування. У дослідженні фармакокінетичних особливостей даного препарату було показано, що використання раміприлу на ніч асоційоване з суттєвим зниженням АТ та його ефективнішим контролем (Svensson et al., 2001).

Сприятливий антигіпертензивний ефект раміприлу був підтверджений у масштабному клінічному випробуванні CARE, в якому брали участь понад 11 тис. пацієнтів з АГ. Раміприл призначали в амбулаторних умовах із титруванням дози від 2,5 до 10 мг. Так, у середньому систолічний АТ на тлі терапії знижувався на 21,3 мм рт. ст., а діастолічний — на 13,8 мм рт. ст. (Karlan et al., 1996).

Органопротекторні властивості раміприлу були доведені у низці клінічних досліджень. Так, у HUCAR оцінювали регрес гіпертрофії ЛШ у 115 осіб із АГ та гіпертрофією ЛШ на тлі застосування раміприлу в різних дозах — від 1,25 до 5 мг. При цьому навіть за умови приймання мінімальної дози препарату, яка не впливає на рівень АТ, спостерігався регрес гіпертрофії ЛШ. Збільшення дози раміприлу асоціювалося як з ефективним зниженням АТ, так із виразнішим регресом гіпертрофії ЛШ (Lievre et al., 1995).

У дослідженні SECURE у пацієнтів з АГ за допомогою ультразвукового методу оцінювали динаміку товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій на тлі терапії раміприлом. Так, при застосуванні даного препарату у високій клінічно значущій дозі (10 мг) спостерігалось уповільнення прогресування атеросклеротичних змін у сонних артеріях на 37%. При цьому позитивна динаміка відмічалася і при використанні раміприлу в дозі 2,5 мг, що свідчить про його ефективний вплив саме на судинну стінку за рахунок блокади РААС (Lonn et al., 2001).

Особливо важливими для нефрологів стали результати випробування REIN, де ефективність раміприлу оцінювали в осіб із тяжким ураженням нирок недіабетичного характеру. У цьому дослідженні взяли участь 352 пацієнти з виразною протеїнурією та зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Було показано, що застосування раміприлу



Ю.М. Сіренко

протягом п'ятих років асоціювалося зі зниженням вдвічі частоти виникнення термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та необхідності застосування діалізу (Ruggenenti et al., 2001). Завдяки отриманим даним, на сьогодні при ХХН у клінічній практиці використовують блокатори РААС як для ефективного контролю АТ, так і для попередження прогресування ниркової дисфункції. Саме раміприл став першим препаратом, який підтвердив свою ефективність та безпеку застосування у таких випадках.

Найважливішими для щоденної практичної діяльності лікарів стали результати широкомасштабного багатоцентрового дослідження NOPE, до якого увійшли 9297 хворих із високим СС-ризиком. Критеріями включення були наявність ішемічної хвороби серця, порушень мозкового кровообігу в анамнезі, захворювання периферичних артерій, а також ЦД у поєднанні з будь-яким іншим фактором ризику (АГ, дисліпідемією, курінням, мікроальбумінурією). Слід зазначити, що на час проведення випробування (90-ті рр. ХХ ст.) іАПФ не використовували для лікування атеросклерозу. В дослідженні NOPE раміприл призначали додатково до терапії, яку на той момент вважали оптимальною, а режим дозування був 10 мг на ніч.

За період спостереження, який тривав 4,5 роки, на тлі терапії раміприлом було продемонстроване достовірне зниження ризику розвитку СС-катастроф у вказаній категорії пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Зокрема, ймовірність розвитку ІМ та інсульту зменшилася на 20 і 22% відповідно. Також ризик СС-смерті знизився на 26%.

Основний висновок дослідження NOPE: було вперше виявлено здатність іАПФ попереджати серйозні СС-ускладнення у пацієнтів із високим ризиком, але без ознак СН (Sleight et al., 2000). Слід згадати також про результати субдослідження MICRO-NOPE, які свідчили про зменшення кількості мікросудинних ускладнень та частоти розвитку ХХН в осіб із ЦД 2-го типу на тлі терапії раміприлом у дозі 10 мг/добу (Gerstein et al., 2001). Тому на сьогодні препаратами вибору для вторинної профілактики ССЗ у хворих на ЦД є блокатори РААС.

Дуже цікавими стали результати дослідження NOPE-TOO, яке стало продовженням NOPE. У ньому спостерігали за пацієнтами, що і далі застосовували раміприл та були переведені на даний препарат із приймання плацебо. Наприкінці періоду додаткового спостереження на тлі однакового лікування частота розвитку всіх СС-ускладнень достовірно зменшувалася в обох групах, але суттєвіше зниження і тривале утримання цієї різниці було саме в тих хворих, які отримували раміприл із перших днів від початку дослідження NOPE (Bosch et al., 2005). Таким чином, наведені дані свідчать про доцільність та користь раннього початку терапії раміприлом у пацієнтів із високим СС-ризиком.

Крім того, у дослідженні G. Mancia et al. (2011) було показано, що серед різних іАПФ найбільша прихильність до терапії відмічалася при застосуванні раміприлу, а найменша — каптоприлу через коротку тривалість дії та необхідність кількаразового приймання на добу. Якщо розглядати частоту призначення різних іАПФ в європейських країнах, раміприл за кількістю продажів займає перше місце, особливо після публікації результатів дослідження NOPE, вже кілька років поспіль.

Таким чином, раміприл — антигіпертензивний препарат із прогноз-модифікувальним ефектом. Адже цей лікарський засіб впливає на всі етапи СС-континууму та забезпечує дієве попередження фатальних СС-подій.

Підготувала Людмила Оніщук

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-01-РАМ-РЕЦ-0620

# Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб

**У червні 2020 р. кафедра функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Інститут серця МОЗ України провели в онлайн-форматі VIII реєстрову науково-практичну конференцію «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб». Для участі в заході попередньо зареєструвалися понад 1200 лікарів з усіх областей України, зокрема завідувачі та представники профільних кафедр, експерти з функціональної діагностики тощо. Основна мета цієї наукової події полягала в ознайомленні практичних лікарів із сучасними можливостями методів функціональної діагностики, а також обговоренні стану підготовки методичних та нормативних документів даного напрямку медицини.**



Учасників конференції привітав **Борис Михайлович Тодуров, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ).** Професор висвітлює сучасні підходи до хірургічного лікування пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Він зауважив, що за минулий рік в Інституті було виконано майже 6200 оперативних втручань на серці з впровадженням новітніх хірургічних технологій у вітчизняну клінічну практику, зокрема вдосконаленням хірургічного лікування СН.

На жаль, останнім часом кількість хворих на СН збільшилася у нашій країні зокрема та загалом в усьому світі. Відомо, що основними причинами розвитку СН є ішемічна хвороба серця (ІХС), дилатаційна кардіоміопатія (КМП), артеріальна гіпертензія (АГ) тощо. При цьому дилатаційна КМП часто призводить до виникнення хронічної СН в осіб до 40 років. Так, в Інституті серця є власний «лист очікування», де 55% хворих — це молоді пацієнти із дилатаційною КМП. Зазвичай вона розвивається як ускладнення міокардиту після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції. У таких випадках проводять гістологічну диференціальну діагностику міокардиту із КМП іншого генезу (ішемічного, внаслідок генетичних порушень тощо) шляхом біопсії лівого шлуночка (ЛШ). Гістологічна картина типового міокардиту характеризується виразною лейкоцитарною інфільтрацією та перинуклеарним набряком клітин. Значною є також роль генетичних порушень у виникненні КМП, але їхня діагностика досить дорогавартісна. Крім того, з метою диференційної діагностики ішемічної та дилатаційної КМП у клініці, яку очолює Борис Михайлович, є можливість проведення міокардіосцинтиграфії з технецієм.

Безперечно, основним методом лікування осіб із термінальною стадією СН є трансплантація серця. Першу процедуру в Україні було виконано командою лікарів Інституту серця 2 березня 2001 р. У цьому році після багаторічної перерви було здійснено дві трансплантації серця у м. Ковель.

Своєрідним мостом для трансплантації у клініці є виконання хірургічних втручань щодо зменшення об'єму ЛШ шляхом резекції (операція за методом Батисти), імплантатія механічного серця, підключення допоміжного кровообігу у вигляді екстракорпоральної мембранної оксигенації, двошлуночкова електрокардіостимуляція тощо. Основна мета проведення операції за методом Батисти полягає у зменшенні об'єму ЛШ та радіусу внутрішнього об'єму його порожнини за рахунок висікання веретеноподібної частинки із міокарда передньої стінки ЛШ. Після цього ЛШ швиється лінійним швом на тефлонових прокладках. Як зазначив професор Тодуров, спираючись на власний досвід проведення операції у декількох десятках хворих, вдалося вдосконалити процедуру за рахунок виконання пластики мітрального і трикуспідального клапанів, що значно покращує ефективність оперативного втручання за рахунок збільшення серцевого індексу.

Слід зауважити, що імплантацію механічного серця можна розглядати також як кінцевий варіант лікування СН, оскільки такі хворі живуть до 15 років, при цьому їм не потрібна імуносупресивна терапія. Вперше в Україні механічне серце було імплантовано в Інституті серця 2016 р. На сьогодні проведено вже вісім подібних операцій. При цьому пацієнти живуть абсолютно звичайним життям. Наявність блоку управління із двома акумуляторами дозволяє їм бути мобільними до чотирьох годин. Єдина незручність — це неможливість купання та плавання через наявність кабелю живлення, який виходить через черевну порожнину назовні.

Також в Інституті серця активно впроваджуються ендovasкулярні методи імплантації аортального та мітрального клапанів, імплантація ендovasкулярних стимуляторів

через стегнову або яремну вену тощо. Абсолютно нова методика, яка активно розвивається у клініці протягом останніх трьох років, — 3D-моделювання для корекції аортального клапана у разі його стенозу або недостатності, що дало можливість удосконалити операцію Озакі (протезування аортального клапана власним перикардом). Завдяки цій процедурі ще до початку операції на комп'ютерному томографі можна розрахувати всі необхідні розміри стулок клапана, що сприяє зменшенню часу оперативного втручання.



**Олег Йосипович Жарінов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика,** під час першого виступу розглянув питання діагностики та пріоритети лікування безсимптомних передсердних аритмій. Так, безсимптомні аритмії пов'язані з потенційним ризиком появи життєво небезпечних аритмій та виникненням специфічних ускладнень, як-то тахікардіоміопатії, тромбоемболії. Відповідно до класифікації прогностичного значення аритмій, фібриляція передсердь (ФП) асоційована з помірним ризиком, насамперед, тромбоемболічних подій, який є вищим, ніж при інших суправентрикулярних тахікардіях (Fogoros et al., 2018).

Своєю чергою своєчасне виявлення ФП є важливою передумовою ефективної профілактики кардіоемболічних інсультів. У цьому аспекті визначальним є питання вибору критеріїв для скринінгу тих категорій пацієнтів, у яких імовірно виявлення «німої» ФП. Наприклад, в осіб віком від 75 років одним із таких критеріїв може бути наявність понад 30 передсердних екстрасистол за годину при холтерівському моніторингу електрокардіограми (ЕКГ). Якщо такий хворий має супутню патологію у вигляді АГ, цукрового діабету або ожиріння, скринінг на предмет виявлення у нього «німої» ФП є абсолютно обґрунтованим.

Також тривалий моніторинг ЕКГ для діагностики малосимптомної чи безсимптомної ФП показаний пацієнтам із дисфункцією синусового вузла, особам з імплантованими електрокардіостимуляторами (ЕКС), хворим після перенесених транзиторних ішемічних атак (ТІА), гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) тощо.

Друга доповідь професора О.Й. Жарінова була присвячена основним питанням діагностики органних уражень та лікування АГ. За словами спікера, одним із найголовніших завдань у лікуванні пацієнтів із АГ є оцінка серцево-судинного ризику (ССР) та запобігання розвитку фатальних кардіоваскулярних подій. Нещодавно з'явилися нові рекомендації Міжнародного товариства гіпертензії (ІНТ), в яких зазначено, що ССР безпосередньо залежить від кількості факторів ризику, наявності уражень органів-мішеней та супутніх захворювань (цукрового діабету, ниркової недостатності тощо).

Базовим скринінговим тестом для оцінки органних уражень при АГ є ЕКГ-обстеження. Так, відповідно до європейських рекомендацій (ESH/ESC, 2018), для діагностики гіпертрофії ЛШ використовують «вольтажні» ЕКГ-критерії, які є високоспецифічними:

- $S_{V1} + R_{V5} > 35$  мм;
- $R$  у відведенні  $aVL \geq 11$  мм;
- $S_{V1} + R_{aVL}$  (вольтаж Корнелла)  $> 28$  мм у чоловіків та  $> 20$  мм у жінок;
- добуток Корнелла  $> 2440$  мм $\times$ мс.

Крім того, існують невольтажні критерії гіпертрофії ЛШ, які часто використовують у клінічній практиці. До них належать неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса, відхилення електричної осі серця вліво, погане наростання зубця  $R$  у грудних відведеннях, патологічні зубці  $Q$  у нижніх відведеннях, розщеплення та подовження комплексу  $QRS$ , зміни зубця  $U$ .

Безумовно, еталонним дослідженням для діагностики гіпертрофії ЛШ є ехокардіографія (ЕхоКГ). При цьому

основним критерієм гіпертрофії ЛШ є показник індексу маси міокарда ЛШ, порогове значення якого у жінок становить  $>95$  г/м $^2$ , а в чоловіків —  $115$  г/м $^2$ . На додачу, існує ціла низка інших параметрів ЕхоКГ (відносна товщина стінки ЛШ, показники тканинного доплерівського дослідження, індекс об'єму лівого передсердя тощо), які дозволяють оцінювати ураження серця в осіб з АГ. Також у таких хворих важливо визначити тип геометрії ЛШ, який залежить від відносної товщини стінки та індексу маси міокарда ЛШ.

Варто зазначити, що в останніх європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з АГ (2018) змінився погляд на ураження судин при АГ. Так, сьогодні, на відміну від європейських рекомендацій 2013 р., скринінгову оцінку товщини комплексу інтима-медіа в сонних артеріях вже не рекомендовано як рутинне визначення ССР. Основним критерієм ураження судин при АГ є наявність атеросклеротичної бляшки під час ультразвукового дослідження або ангіографії, що супроводжується зменшенням просвіту судини більш ніж на 50%.

Корекція саме органних уражень у хворих на АГ дозволяє суттєво знизити ССР, тому є одним із пріоритетів у лікуванні АГ. Ефективна медикаментозна терапія в адекватних дозах за умови максимальної прихильності пацієнта до лікування здатна забезпечити оптимальний регрес ураження серця та судин і значно зменшити ССР.

*Ключовою подією конференції став потужний українсько-литовський форум з ЕхоКГ-діагностики, під час якого учасники мали змогу прослухати три доповіді дослідників і практичних лікарів Вільнюського університету (Литва), а також промови вітчизняних експертів з ЕхоКГ.*



**Diana Zakarkaite, д. мед. н., професорка (Центр кардіології та ангіології, лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва)** представила доповідь з інтригуювальною назвою «Чи є фракція викиду лівого шлуночка «Святим Граалем»? Як зауважила доповідачка, у повсякденній клінічній практиці часто переоцінюють значення фракції викиду (ФВ) як єдиного та достовірного показника систолічної функції ЛШ. Насправді ФВ не завжди має як прямий, так і зворотний зв'язок зі скоротливою здатністю міокарда та, відповідно, виразністю СН і загальним станом пацієнта. Наприклад, ФВ зазвичай збережена у пацієнтів із гіперкінезом серця, коли знижена периферична резистентність тканин та одночасно підвищена їхня потреба в кисні. За таких умов серце починає працювати активніше, виникає перевантаження об'ємом і, як наслідок, розвивається СН при збереженій ФВ.

Зрозуміло, що ФВ ЛШ — лише відсоткове співвідношення ударного об'єму до величини кінцево-діастолічного об'єму (КДО) ЛШ. Систолічний (ударний) об'єм серця залежить від, власне, контрактильності міокарда та постанавантаження (середньосистолічного тиску в шлуночку в період вигнання крові). Постанавантаження — той компонент, який часто випадає з поля зору лікаря-функціоналіста при оцінюванні функції ЛШ. Цей показник збільшується при АГ, стенозі або коарктації аорти, а зменшується — при мітральній регургітації, відкритій аортальній протоці. Наявність мітральної регургітації знижує периферичну резистентність ЛШ. Своєю чергою зниження постанавантаження супроводжується зменшенням систолічного об'єму серця. Слід пам'ятати, що за умови виразної мітральної регургітації ФВ завжди підвищена через збільшений систолічний об'єм за рахунок об'єму регургітації.

На додаток, утрудненою є оцінка ФВ за наявності ФП. При цьому скоротливість міокарда нормальна, але ударний об'єм серця знижений. Тому в такому випадку лікар має вказати в описі, що контрактильність міокарда задовільна, але наповнення серця кров'ю недостатнє.

Також важливою складовою діяльності серця є переднавантаження (КДО ЛШ), від якого залежить серцевий викид (хвилинний об'єм крові) та серцевий індекс (відношення хвилинного об'єму крові до площі поверхні тіла). Слід відмітити, що збільшення переднавантаження може маскувати знижену контрактильність міокарда. У такому разі ФВ збережена, але через виразну аортальну регургітацію діагностика ураження міокарда ускладнена.

Як, власне, оцінюють контрактильність міокарда? Зазвичай її визначають візуально, тому можуть бути розбіжності між висновками різних дослідників.

Певні помилки спостерігаються і при кількісній оцінці ФВ ЛШ за формулою Сімсона, коли зона ураження міокарда може не потрапити у ділянку вимірів ЛШ у 2- та 4-камерних апікальних позиціях. Для цього слід враховувати механіку контрактиї міокарда — процес деформації м'язових волокон, що призводить до зменшення розмірів порожнин шлуночків та зменшення серцевого викиду.

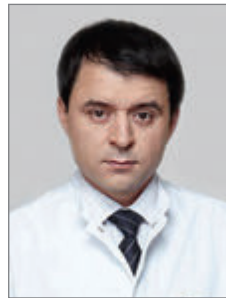
Отже, ФВ — це особливий, але не єдиний «гравець» у команді показників, які характеризують систолічну функцію ЛШ та контрактильність міокарда загалом.



**Лікар-кардіолог Giedre Balciunaite (Центр кардіології та ангіології, Лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва) презентувала доповідь «Аортальний стеноз — більше ніж хвороба серцевого клапана».** Спікерка зазначила, що найчастішими причинами летальних наслідків серед осіб з аортальним стенозом (АС) є СН та раптова серцева смерть (Miura et al., 2015). При цьому в безсимптомних пацієнтів з АС даний ризик становить 1,3% на рік, що значно перевищує такий у загальній популяції (Lancellotti et al., 2012). Ці дані можна пояснити тим, що тривале перевантаження ЛШ тиском зумовлює поступове ремоделювання ЛШ із формуванням вогнищового та дифузного фіброзу (Bing et al., 2019). На кінцевому етапі виникає дилатація порожнини ЛШ з його систолічною дисфункцією. При цьому зниження ФВ <50% є досить пізньою ознакою дисфункції міокарда, адже тривалий час ФВ може бути збережена.

Одним із ранніх маркерів серцевої декомпенсації є фіброз. Вогнищевий фіброз (формується лише в зоні некрозу кардіоміоцитів) вказує на виразніше пошкодження міокарда. У пацієнтів з АС виявляють потовщення ендокарду та множинні вогнища фіброзу.

Слід відмітити, що за даними метааналізів багатьох досліджень, ступінь виразності фіброзу в міокарді асоційований із підвищеним рівнем смертності у таких хворих. Зокрема, в лікарні Santaros Klinikos було проаналізовано дані 19 досліджень (2032 пацієнти з АС, майже половина із яких мали вогнищевий фіброз міокарда) та виявлено, що наявність вогнищового фіброзу збільшує смертність майже у тричі. Ці результати були підтверджені також в інших зарубіжних метааналізах подібних випробувань (Musa et al., 2018; Papanastasiou et al., 2020).



**Лікар-кардіолог Aleksejus Zorinas (Центр кардіології та ангіології, лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва) розповів про клініко-діагностичні особливості такої патології, як мітральна парапротезна фістула.** Це тяжке, але широко описане в літературі ускладнення серед пацієнтів, які перенесли операцію протезування мітрального клапана.

Мітральна парапротезна фістула являє собою аномальне з'єднання між структурою манжети протезу і серцевою тканиною (зазвичай, кільцем мітрального клапана, до якого був пришитий протез). Це зумовлює мітральну регургітацію з поступовим формуванням СН за рахунок перевантаження лівих відділів серця об'ємом. Також у таких хворих часто виявляють гемолітичну анемію, очевидно, пов'язану з механічним пошкодженням еритроцитів.

Загалом діагностика клінічно значимих мітральних парапротезних фістул насамперед повинна базуватися на комплексній оцінці клінічної картини. При цьому дані лабораторних та інструментальних досліджень мають другорядне значення, що дуже важливо, адже будь-яка повторна процедура на мітральному клапані несе додаткові ризики для пацієнта, тому її доцільність має бути цілком обґрунтованою.



**Неля Дмитрівна Оришин, д. мед. н., професорка кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, висвітлила основні підходи до діагностики хвороби Фабрі (ХФ).** Лекторка нагадала аудиторії, що хвороба Андерсена — Фабрі — це Х-зчеплена генетична патологія, пов'язана з дефіцитом лізосомального ензиму (галактозидази А) та накопиченням глікосфінголіпідів у стінках кровеносних судин різних органів. Справжня частота виникнення цього захворювання невідома, оскільки систематичний скринінг у популяції не ведеться.

Для ХФ характерне мультиорганне ушкодження — патологія шкіри, шлунково-кишкового тракту, периферичної нервової системи тощо. Але насамперед вражаються серце та нирки із клінічною маніфестацією у віці 20-40 років, що надалі стає причиною смерті таких хворих. Накопичення глікосфінголіпідів у міокарді зумовлює формування гіпертрофії стінок камер серця.

ЕхоКГ є важливим методом діагностики, який дозволяє запідозрити існування ХФ у пацієнта за умови наявності поліорганної патології. При цьому характерною ЕхоКГ-ознакою є симетрична концентрична гіпертрофія ЛШ понад 13 мм без обструкції (Linhart et al., 2000). Проте рідко може виявлятися ексцентричний або асиметричний тип гіпертрофії ЛШ (Justina et al., 2010). Ще однією специфічною ЕхоКГ-ознакою ХФ є гіпертрофовані папілярні м'язи. Авторитетні, які описали це явище, навіть запропонували вважати такий показник, як відношення площі папілярних м'язів до діаметра ЛШ критерієм, що відрізняє ХФ від АГ чи гіпертрофічної КМП (Nieman et al., 2011).

Певні особливості при ХФ можна спостерігати і на ЕКГ. Зокрема, це ознаки синдрому передчасного збудження шлуночків (укорочений інтервал PR або PQ) та гіпертрофії ЛШ із його систолічним перевантаженням (високі зубці R та негативний зубець T у V<sub>3</sub> та V<sub>6</sub>).

Також значною мірою в діагностиці ХФ допомагає магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця з контрастуванням. Виявлення при цьому фіброзу задньобічних відділів ЛШ свідчить на користь ХФ. Ці ділянки фіброзу є субстратом для виникнення різних порушень ритму серця, зокрема шлуночкових тахікардій.

Дуже важливо, що біохімічна (визначення рівня галактозидази А) й генетична діагностика ХФ доступна в Україні та є абсолютно безкоштовною для пацієнтів. А вчасно розпочате лікування у вигляді замісної ензимотерапії, що забезпечується державою, дозволить запобігти передчасній смерті.



**Старша наукова співробітниця відділу анестезіології та екстракорпоральних методів лікування ДУ «Інститут серця МОЗ України», к. мед. н. Наталя Вікторівна Понич** розповіла про рідкісні ЕхоКГ-знахідки. Серед рідкісних аномалій серцево-судинних структур доповідка відмітила такі патології, як коронарна фістула, синдром Лобрі — Пецці та аневризму передньої стулки мітрального клапана (МК).

Коронарну фістулу вперше описав австрійський лікар Йозеф Гіртль 1841 р. як патологічне з'єднання між коронарною артерією та сусідньою судиною або камерою серця. Коронарна фістула здебільшого являє собою вроджену аномалію, однак трапляються випадки, коли вона є наслідком інфекційних захворювань або ж хірургічних маніпуляцій (аортокоронарного шунтування, коронарної ангиопластики тощо). Зустрічаються коронарні фістули дуже рідко. Так, частота їхнього виявлення під час ангиографії становить 0,1-0,2%.

Найбільший досвід спостереження та хірургічного лікування коронарних фістул належить відомій клініці Мейо (США). Нещодавно були опубліковані дані ретроспективного аналізу за період з 1997 по 2018 рр., що був проведений на базі даного закладу. За цей період коронарні фістули виявили у 56 пацієнтів. В 45 хворих було виконано транскатетерну оклюзію коронарних фістул шляхом емболізації, постановки оклюдера чи стентування. Основним результатом даного дослідження стало підтвердження ефективності транскатетерної оклюзії та низького рівня смертності після процедури. Спостерігався лише один летальний випадок протягом року через СН на тлі ішемічної КМП.

Синдром Лобрі — Пецці характеризується поєднанням дефекту міжшлуночкової перегородки та аортальної регургітації. Найчастіше причиною такого явища є підлегені дефекти, які знаходяться в безпосередній близькості від аортального клапана. В окремих випадках цей синдром може ускладнюватися проривом коронарних синусів або інфекційним ендокардитом.

Що стосується аневризми передньої стулки МК, вони зазвичай утворюються внаслідок інфекційного ендокартиту з ураженням стенок АК. Рідше такі аневризми можуть бути наслідком ревматичних захворювань, хвороб сполучної тканини (синдрому Марфана, пролапсу МК) або таких генетичних патологій, як хвороба «кристалевої» людини та еластична псевдоксантома. Дуже важливо вчасно виявити аневризму передньої стулки МК, адже її раптовий прорив веде до гострої мітральної регургітації, що ускладнює і так тяжкий стан пацієнта. При цьому найінформативнішим методом діагностики є чрезнастравохідна ЕхоКГ.



**Завідувачка відділення функціональної діагностики ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», старша наукова співробітниця, к. мед. н. Наталя Миколаївна Носенко** зупинилася на питаннях сучасної діагностики аритмогенної дисплазії правого шлуночка (АДПШ). Так, аритмогенна дисплазія, або аритмогенна КМП правого шлуночка — це спадкове захворювання серцевого м'язу, що характеризується прогресувальним заміщенням міокарда ПШ фіброзно-жировою тканиною. Ці зміни є субстратом для виникнення шлуночкових аритмій та можуть призводити до раптової серцевої смерті.

Керівні принципи цього захворювання, які передбачали великі й малі критерії, були розроблені та опубліковані 1994 та 2010 рр. Проте вони переважно стосувалися діагностики класичного фенотипу АДПШ і не враховували її особливостей у дітей, які становлять шосту частину загальної популяції з діагностованою АДПШ.

Як відомо, існують генетичні та негенетичні причини цього захворювання. Цікаво, що аритмогенна дисплазія може бути бівентрикулярною, а також мати ліводомінантні варіанти хвороби. Тому є термін «аритмогенна КМП» для визначення ширшого спектра фенотипічних проявів патології. Проте для уникнення плутанини у міжнародному експертному звіті було залишено оригінальне позначення АДПШ.

Оскільки діагностика цього захворювання є дуже складною, у світі були створені реєстри зі статистично достовірною кількістю пацієнтів з АДПШ з метою детальнішого вивчення діагностичних критеріїв хвороби.

Раніше вважалося, що специфічною ознакою АДПШ на ЕКГ є епсилон-хвиля (низькоамплітудні сигнали між кінцем комплексу QRS до початку зубця Т) або розширення комплексу QRS (>110 мс) у правих грудних відведеннях (V<sub>1</sub> та V<sub>3</sub>). На сьогодні чітко доведено, що це не є специфічною ознакою. На додачу, обов'язкове проведення 24-годинного холтеровського моніторингу ЕКГ для оцінки морфології можливої шлуночкової аритмії. Паттерном АДПШ є ШТ зі стінки ПШ.

«Золотим стандартом» діагностики АДПШ вважається ендоміокардіальна біопсія, але вона не показана як рутинний діагностичний тест. При цьому велике значення мають такі візуалізаційні методики, як ЕхоКГ та МРТ серця з контрастуванням.

Зазвичай під час проведення трансторакальної ЕхоКГ лікар більше звертає увагу на оцінку розмірів та функції саме ЛШ. У пацієнтів із підозрою на АДПШ та нападами ШТ в анамнезі, в яких відмічається резистентність до антиаритмічної терапії, слід детальніше оцінити розміри, товщину стінок ПШ. Найкраще це зробити з субкостального доступу, а також із синхронізованим записом ЕКГ (виміри здійснювати під час запису піку зубця R на ЕКГ) у верхівковому 4-камерному зображенні бажано виміряти такі три розміри ПШ, як поперечний у базальному, середньому відділах і позадівній.

Слід зауважити, що оцінка систолічної функції ПШ досить непроста, оскільки неможливо повністю візуалізувати ПШ та складно окреслити ендоміокардіальну поверхню. В рекомендаціях чітко вказано, що ФВ ПШ (у нормі дорівнює 61±7%) не є точним маркером визначення його систолічної функції. Для цього краще використовувати фракційну зміну площі ПШ, яка має високу кореляцію із функцією ПШ за даними коронаровентрикулографії та МРТ серця. Крім того, як додатковий показник для оцінки систолічної функції ПШ можна застосовувати систолічну екскурсію кільця трикуспідального клапана.

Цікаво, що відповідно до останніх міжнародних рекомендацій у пацієнтів навіть із підтвердженим діагнозом АДПШ імплантація кардіовертера-дефібрилятора не показана за умови низького ризику раптової серцевої смерті (коли наявні генні аномалії, але вони безсимптомні) (Corrado et al., 2017). Що стосується антиаритмічної терапії, вона малоефективна у таких хворих. При тяжкій правошлуночкової або бівентрикулярній систолічній дисфункції лікування включає сучасну терапію СН та застосування антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень (Migliore et al., 2010).

*Під час конференції слухачі змогли повною мірою скористатися унікальними можливостями дистанційних технологій для спілкування з доповідачами, які загалом відповіли на більш ніж 100 питань аудиторії. Всі учасники заходу отримали електронні сертифікати згідно з наявними нормативами.*

Підготувала **Людмила Онішук**

# ЕФЕКТИВНА СТРАТЕГІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСЛІПІДЕМІЙ<sup>1,2</sup>



## Скорочена інструкція лікарського засобу ЛІВОСТОП:

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить аторвастатину кальцію тригідрату, що еквівалентно аторвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг; поверхню, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що заживляють. Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику Лівостор показаний для: зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення інсульту; зменшення ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, лікарський засіб Лівостор виникнення нелетального інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту; зменшення ризику рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною дисліпідемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи ІІа та ІІб за класифікацією Фредріксона). — Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона). — Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним. — Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні. — Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків, а також дівчат після початку менструації віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі: а) холестерин ЛПНЩ залишається <sup>1</sup> 190 мг/дл або б) холестерин ЛПНЩ <sup>1</sup> 160 мг/дл та: • у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або • два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку. **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансамінз невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип ІІа та ІІб за класифікацією Фредріксона). **Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу Лівостор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна приймати разовою дозою у будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози лікарського засобу Лівостор слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу Лівостор слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років). Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза — 20 мг/добу (дози лікарського засобу, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Доза лікарського засобу Лівостор для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лівостор слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні. Одночасна гіполіпідемічна терапія. Лівостор можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»). «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія. З боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит, блювання; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі. З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шії, набрякання суглобів, тендінопатія (інцидентна розривом сухожилля); артралгія. З боку метаболізму та харчування: гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперлікемія. З боку печінки та жовчової міхура: печінкова недостатність; гепатит, холестаз. З боку шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алопеція; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо в ході довгострокового лікування). З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія. З боку органів зору: затуманення зору; порушення зору. З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах. З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність, пірексія, втома. Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансамінз у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові. Є окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»). Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у blister; по 3 або 7 blisterів у паці. Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у blister; по 3 або 7 blisterів у паці. Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у blister; по 3 blisterи у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоопуклою знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. **Код АТХ** C10A A05. **Показання.** Запобігання серцево-судинним розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, ризику проведення процедур ревааскуляризації та стенокардії. Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку показаний для зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення інсульту. Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лівостор показаний для зменшення ризику проведення процедур ревааскуляризації; зменшення ризику госпіталізації у зв'язку з застійною серцевою недостатністю; зменшення ризику виникнення стенокардії. Гіперліпідемія. — Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною дисліпідемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи ІІа та ІІб за класифікацією Фредріксона). — Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІV за класифікацією Фредріксона). — Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним. — Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні. — Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В у хлопчиків, а також дівчат після початку менструації віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі: а) холестерин ЛПНЩ залишається <sup>1</sup> 190 мг/дл або б) холестерин ЛПНЩ <sup>1</sup> 160 мг/дл та: • у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або • два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку. **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансамінз невідомої етіології. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип ІІа та ІІб за класифікацією Фредріксона). **Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНЩ (більш ніж на 45 %), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу Лівостор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна приймати разовою дозою у будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуючі дози лікарського засобу Лівостор слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу Лівостор слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідним чином відкоригувати дозу. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (віком 10-17 років). Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівостор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза — 20 мг/добу (дози лікарського засобу, що перевищують 20 мг, у цій групі пацієнтів не досліджувалися). Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Доза лікарського засобу Лівостор для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лівостор слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні. Одночасна гіполіпідемічна терапія. Лівостор можна використовувати з секвестрантами жовчних кислот. Комбінацію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фібратів слід загалом використовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»). «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Дозування для пацієнтів з порушенням функції нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЩ при застосуванні лікарського засобу Лівостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів з порушенням функції нирок не потрібне. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, амнезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія. З боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит, блювання; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі. З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у шії, набрякання суглобів, тендінопатія (інцидентна розривом сухожилля); артралгія. З боку метаболізму та харчування: гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперлікемія. З боку печінки та жовчової міхура: печінкова недостатність; гепатит, холестаз. З боку шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алопеція; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень (особливо в ході довгострокового лікування). З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія. З боку органів зору: затуманення зору; порушення зору. З боку органів слуху та рівноваги: шум у вухах. З боку сечостатевої системи: лейкоцитурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферичні набряки, нездужання, втомлюваність, пірексія, втома. Зміни результатів лабораторних аналізів: відхилення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансамінз у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізу на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові. Є окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої некротизуючої міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів (див. розділ «Особливості застосування»). Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у blister; по 3 або 7 blisterів у паці. Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у blister; по 3 або 7 blisterів у паці. Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у blister; по 3 blisterи у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**  
*Якість без компромісів!*

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Eur Heart J (2019); doi:10.1093/eurheartj/ehz455].  
2. Мітченко О.І., Романов В.Ю. Оптимізація гіполіпідемічної терапії у хворих високого кардіометаболічного ризику. Реєстраційні посвідчення МОЗ України: Лівостор - №UA/6452/01/01 та №UA/6452/01/03 та №UA/6452/01/03 від 17.01.2017

# Новини кардіології: ще більше можливостей у лікуванні дисліпідемій

У зв'язку з епідемією COVID-19 цьогорічна наукова сесія Американської колегії кардіологів (ACC) пройшла в онлайн-форматі 28-30 березня. Значну частину виступів було присвячено корекції ліпідного метаболізму в профілактиці серцево-судинних (СС) ускладнень. Доповідачі представили результати нових досліджень, які найближчим часом можуть змінити практику в цьому напрямку кардіології.

## Результати дослідження SPARCL

Новий аналіз випробування SPARCL виявив, що у пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), загальна кількість попереджених СС-ускладнень унаслідок терапії аторвастатином більш ніж удвічі перевищує частку первинних подій, яких вдалося уникнути. Таким чином, із часом профілактичний ефект аторвастатину зростає. Як пояснив один з авторів дослідження Майкл Зарек (Університет SUNY, Нью-Йорк, США), загальна кількість попереджених ускладнень відіграє значущу роль. Тобто важливо знати, як саме лікування впливає на їхнє життя впродовж наступних років.

У дослідженні SPARCL порівнювали аторвастатин із плацебо в 4731 пацієнта, які нещодавно перенесли інсульт або ТІА та на момент включення не мали підтвердженого захворювання коронарних судин. Згідно з первинними результатами, опублікованими в *New England Journal of Medicine* (2006), аторвастатин знижував частоту перших повторних інсультів, а також композитної кінцевої точки, яка включала інші судинні катастрофи.

Доктор Зарек та співавт. проаналізували частоту всіх СС-подій (тобто первинних і повторних), а також ефективність аторвастатину в профілактиці подій в окремих судинних басейнах — мозковому, коронарному та периферичному. В групі плацебо зафіксували 41,2 первинних і 62,7 усіх СС-подій на 100 учасників за шість років. У групі аторвастатину було на 164 менше первинних і на 390 менше всіх СС-подій; відносний ризик для всіх подій (ВР) становив 0,68; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,60-0,77 (рисунк). Аналіз за судинними басейнами виявив, що пацієнти, які весь час приймали аторвастатин, уникнули 177 цереброваскулярних, 170 коронарних і 43 периферичних ускладнень. Загалом за шість років у середньому вдалося попередити 20 судинних катастроф на кожних 100 учасників.

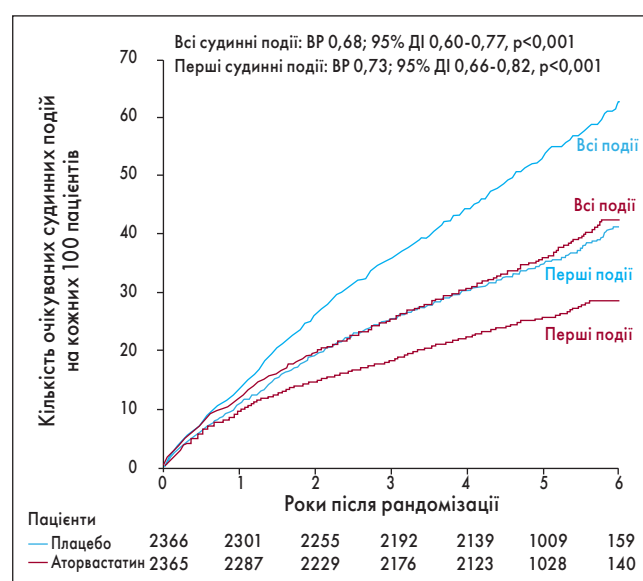


Рисунок. Кумулятивна частота перших та всіх СС-подій за шість років у групах аторвастатину та плацебо

Примітка: Адаптовано за M. Szarek et al., 2020.

При аналізі індивідуальної ефективності за судинними басейнами встановлено, що у кожного пацієнта, який сумлінно приймав аторвастатин, було досягнуто зниження ризику цереброваскулярних подій на 24%, коронарних — на 46%, периферичних — на 44%.

За отриманими результатами, профілактика коронарних та периферичних подій виявилася ефективнішою навіть у тих пацієнтів, які на момент включення не страждали на коронарну хворобу серця. Це означає, що хворі, які перенесли інсульт чи ТІА, також мають високий ризик повторних коронарних подій, адже дані кінцеві точки об'єднує ішемічний механізм. Зокрема, у таких пацієнтів зниження атерогенних фракцій холестерину (ХС), що досягається прийманням аторвастатину, попереджає в майбутньому не лише нові інсульти, але й гострі коронарні синдроми, а також ішемію в периферичних судинних басейнах.

Окрім того, новий аналіз SPARCL додав більше інформації для дискусії щодо ризиків та переваг терапії статинами у пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт. Всупереч незначному підвищенню частоти повторних інсультів у підгрупі хворих після першого мозкового крововиливу, загальна частота всіх судинних подій, включно з коронарними і периферичними, знижувалася під впливом аторвастатину так само, як і в загальній популяції дослідження. Як прокоментував доктор Зарек, це змушує переглянути усталену думку про недоцільність агресивної статинотерапії у хворих після геморагічного інсульту. Проте в дослідженні увійшли лише 93 пацієнтів, які перенесли геморагічний інсульт, і лише 41 СС-подію було зафіксовано в цій підгрупі. Зважаючи на незначні числа, до отриманого результату слід ставитися стримано.

## Результати дослідження REDUCE-IT

За новими результатами дослідження REDUCE-IT, зниження частоти СС-подій у пацієнтів, які приймали ейкозапент етил, було пов'язане безпосередньо з підвищенням концентрації ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) у сироватці крові, а не зі зниженням рівня тригліцеридів (ТГ), як очікувалося. Ейкозапент етил являє собою високодозову форму очищеної ЕПК, що відноситься до класу поліненасичених жирних кислот омега-3.

Дослідження REDUCE-IT, перші результати якого були опубліковані 2018 р., включало 8179 пацієнтів, що мали підвищений СС-ризик і отримували статини. Ейкозапент етил у високій дозі (4 г/добу) додатково знижував частоту СС-подій загалом на 25% впродовж періоду спостереження з медіаною 4,9 року. Ще раніше ейкозапент етил був схвалений для лікування хворих із рівнем ТГ вище ніж 500 мг/дл.

Як зазначив провідний автор дослідження, доктор Діпак Бхатт (Центр жіночого здоров'я імені Брігама Гарвардської медичної школи, Бостон, США), очікувалося, що препарат матиме переваги для ширшої категорії пацієнтів із підвищеним СС-ризиком саме завдяки здатності знижувати рівень ТГ. Проте за даними нового аналізу, левова частка СС-ефектів препарату була зумовлена досягнутими рівнями ЕПК. Зменшення вмісту ТГ пояснювало лише 2% попереджених СС-подій, тоді як загальний ефект сягав 25%.

Всі первинні, вторинні кінцеві точки дослідження та їхні окремі компоненти, включно зі смертністю через СС-ускладнення та від усіх причин, продемонстрували статистично значуще зниження, що було пов'язане з підвищенням рівня ЕПК у процесі терапії. Це відбувалося однаковою мірою у двох підгрупах — в осіб зі встановленими СС-захворюваннями (когорта вторинної профілактики) та пацієнтів лише із факторами ризику (когорта високого ризику і первинної профілактики).

Під час обговорення результатів Юджин Янг (Університет Вашингтона, Сіетл, США) заявив, що новий аналіз демонструє переваги ЕПК як кислоти омега-3 із унікальними властивостями. Він нагадав, що раніше представлені дані досліджень низькодозової комбінації ЕПК із докозагексаєновою кислотою (1+1 г) ASCEND і VITAL не виявили ефекту зниження СС-подій. Імовірно, це пояснюється відмінними механізмами дії ЕПК. Раніше доктор Бхатт та співавт. вже опублікували серію оглядів, присвячених біологічним ефектам ЕПК. Жирні кислоти омега-3 модулюють диференціацію Т-клітин, стимулюють вивільнення простагландинів й інших спеціалізованих ліпідних молекул-медіаторів, які протидіють пошкодженню тканин і запаленню. Але ЕПК і ДГК різняться за своїми ефектами на структуру мембран, процеси окислення ліпідів, біомаркери запалення та функцію ендотелію, а також демонструють різний розподіл у тканинах. Цікавим спостереженням є факт входження ЕПК до складу людських атеросклеротичних бляшок, що може зменшувати їхню небезпеку як тригерів СС-подій.

## Результати вивчення препарату евінакумаб

Евінакумаб, перший представник нового класу інгібіторів ангіопоетин-подібного білка 3, продемонстрував безпрецедентне зниження ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в опорному дослідженні за участю 65 пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперліпідемією (ГСГЛ). Щомісячні внутрішньовенні інфузії евінакумабу в 43 хворих знижували ХС ЛПНЩ у середньому на 135 мг/дл від початкового (первинна кінцева точка). Відносне середнє зниження сягнуло 47% через шість місяців лікування. У 22 пацієнтів групи плацебо рівень ХС ЛПНЩ, навпаки, виріс на 2%. Тобто зниження порівняно із групою плацебо становило 49% і було статистично значущим. Та справжнім проривом став виразний ліпідознижувальний ефект у третини хворих, які мали мінімальну залишкову активність рецепторів ЛПНЩ, що зумовлена так званою нуль/нуль-мутацією.

Як розповів професор Фредерік Рааль з Університету Вітватерсранд (Йоханесбург, Південна Африка), вперше пацієнти із ГСГЛ досягли цільових показників ліпідограми. Жоден із попередніх класів ліпідознижувальних препаратів не розв'язував проблему мутацій «нуль/нуль». Як статини, так і інгібітори PCSK9 діють через підвищення щільності рецепторів до ЛПНЩ на поверхні клітин. Більш ніж 90% учасників вже приймали статини, три чверті додатково отримували регулярну терапію інгібітором PCSK9. При цьому вихідний рівень ХС ЛПНЩ у них становив приблизно 250 мг/дл. Досліджуваний препарат добре переносився, не викликав жодної серйозної побічної реакції за півроку терапії. На додачу до зниження ХС ЛПНЩ, евінакумаб наполовину знижував рівень ТГ.

Професор Рааль зазначив, що, імовірно, евінакумаб ще розкриє свій справжній потенціал у пацієнтів із гіпертригліцеридемією. Проте цей препарат доцільно залишити в резерві для лікування тяжких випадків дисліпідемій, адже він не для масового застосування при помірній гіпертригліцеридемії або гіперхолестеринемії. Доктор Дірк Блом з Університету Кейптауна (Південна Африка) погодився, що евінакумаб має широкий спектр ліпідознижувальної активності, проте його краще застосовувати при тяжких випадках. Очікується, що препарати, які значною мірою знижують ТГ, можуть попереджати СС-захворювання, але це ще потрібно довести у масштабних довготривалих дослідженнях. Як зазначив у підсумку дискусії доктор Бхатт, поки що для більшості пацієнтів із поширеними формами гіперхолестеринемії першою і основною лінією терапії залишаються статини. Також можна застосовувати езетиміб та інгібітори PCSK9. Ейкозапент етил є препаратом вибору при підвищенні рівня ТГ.

## Довідка «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку представлений препарат Лівостор (аторвастатин) виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Лікарський засіб випускається у зручних дозуваннях — 10, 20 і 40 мг, що дозволяє підібрати оптимальну дозу для пацієнтів із різним ступенем СС-ризiku — від низького до високого — з метою первинної та вторинної профілактики СС-ускладнень. Крім того, доступна вартість Лівостору та доведена клінічна ефективність сприяють високому комплаєнсу з боку хворих.

Також на вітчизняному фармринку наявний препарат Епадол Нео (АТ «Київський вітамінний завод»), 1 капсула якого містить етилові ефіри омега-3 кислот 1000 мг. До складу входять:

- ейкозапентаєнова кислота 300 мг;
- докозагексаєнова кислота 200 мг;
- інші омега 3 жирні кислоти 498 мг;
- d-α-токоферол (вітамін Е) 2 мг.

Як вказано у статті, існують переконливі докази того, що препарат сприяє зниженню СС-ускладнень в осіб зі встановленими ССЗ та пацієнтів із високим СС-ризиком. Дані останніх досліджень, що наведені у матеріалі, свідчать про доцільність призначення Епадолу Нео для первинної профілактики атеросклерозу та ССЗ і включення у схеми лікування встановленого ССЗ.

Підготував **Сергій Романюк**

С.М. Стаднік, д. мед. н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

# Коморбідна депресія на тлі ішемічної хвороби серця: ефективність венлафаксину

На даний час депресивні розлади є однією із провідних медико-соціальних проблем. ВООЗ порівнює депресію з епідемією, що охопила людство. Депресивні розлади займають перше місце серед причин втрати працездатності в економічно розвинених країнах. Депресія часто зустрічається при різних станах: артеріальній гіпертензії (АГ), ішемічній хворобі серця (ІХС), інсульті, хронічних захворюваннях легень, онкопатології, цукровому діабеті (ЦД), синдромі набутого імунodefіциту, хворобі Паркінсона, а також у разі втрати зору і слуху. При цьому пацієнти, що страждають на депресію на тлі будь-якого іншого захворювання, мають виразніші симптоми як депресії, так і супутньої патології та важче пристосовуються до хвороби порівняно з тими, хто не має коморбідної депресії.



С.М. Стаднік

Встановлено, що ІХС та інсульт є чинниками ризику розвитку депресії у літньому віці [26]. Проте існує і зворотний зв'язок: депресія достовірно підвищує ризик виникнення транзиторних ішемічних атак та інсульту, і ця кореляція не залежить від інших факторів ризику, включно з АГ і ЦД [21, 49]. При обстеженні 10547 жінок віком 47-52 роки без гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі було виявлено, що депресія асоційована із дворазовим підвищенням вірогідності виникнення інсульту протягом найближчих 12 років [27]. У дослідженні за участю 80 574 жінок віком 54-79 років без ГПМК в анамнезі наявність депресії була пов'язана зі зростанням імовірності розвитку інсульту протягом найближчих шести років зі співвідношенням ризиків 1,29 [39].

Депресія являє собою незалежний чинник ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [18, 32, 47]. Зокрема, депресія є предиктором розвитку ІХС у здорових людей [25]. Для молодих осіб віком 23-35 років, які мають високі ( $\geq 16$ ) бали за шкалою депресії Центру епідеміологічних досліджень США, характерна достовірно більша вірогідність появи АГ порівняно з такими із низьким показником ( $\leq 7$ ) [33].

Наявність депресії у хворих на ССЗ ускладнює їхній перебіг [18, 22, 23, 49]. На додаток, депресія визначає якість життя пацієнтів з ІХС, і цей зв'язок не залежить від тяжкості перебігу хвороби [20]. При оцінці якості життя 503 хворих на стенокардію за допомогою сіетлівського опитувальника через 18 місяців після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) в осіб із депресією спостерігалися достовірно нижчі бали порівняно з такими без депресії [34]. Обстеження 5038 пацієнтів із верифікованим діагнозом ІХС та/або АГ показало, що при виявленні під час первинного огляду клінічних ознак депресії ризик смерті через ССЗ збільшується в 1,64 рази, а загальної летальності — в 1,82 рази [38].

Депресія є чинником ризику несприятливого прогнозу у пацієнтів із гострим коронарним синдромом [29]. За різними даними, поширеність депресивних симптомів протягом року після перенесеного ІМ становить від 22,7 до 25,5% [28, 49]. При цьому всі категорії депресивних симптомів після перенесеного ІМ, незалежно від тривалості й характеру, пов'язані з вищими рівнями повторної госпіталізації та смертності, частішими приступами стенокардії, більшими фізичними обмеженнями і гіршою якістю життя порівняно з пацієнтами без депресії [40]. Депресивні симптоми у постінфарктному періоді є предикторами відновлення працездатності [37]. Депресія після перенесеного ІМ незалежно корелює зі зростанням смертності від усіх причин на 22% і ризику серцево-судинних (СС) подій на 13% [31]. Таким чином, депресія є фактором ризику підвищеної летальності в осіб з ІХС.

Через високу поширеність депресивних розладів у загальномедичній і, особливо, кардіологічній практиці заслуговують на увагу питання терапії депресій поза психіатричною мережею [1, 3, 12, 13]. На сьогодні накопичені переконливі дані щодо використання антидепресантів при лікуванні

кардіологічних хворих. Найбільш значущими дослідженнями у цьому напрямку є SADHART і ENRICHD [15, 24, 42, 45].

На сучасному етапі розробки й удосконалення методів лікування депресії велику увагу приділено участі моноамінних нейротрансмітерів у патогенезі захворювання та особливостям впливу на ці ланки новостворених психотропних антидепресивних препаратів [44, 46]. Фармакологічна дія різних класів антидепресантів зумовлена різноманітними механізмами їхньої взаємодії з тими чи іншими рецепторами головного мозку й участю у різних обмінних процесах. Пошук тимоаналептиків, які взаємодіють як із серотонінергічними, так і з норадренергічними рецепторами, тобто з подвійним механізмом дії, привів до створення нового класу антидепресантів — селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН). Поява антидепресантів із подвійним механізмом дії супроводжувалася підвищенням ефективності лікування депресивних станів і дозволила досягти ремісії у 45% хворих [11, 46, 48].

Одним із СІЗЗСН є венлафаксин — перший тимоаналептик третього покоління. В багатьох дослідженнях він оцінюється як «еталонний» у групі цих сполук [9, 30, 41]. Венлафаксин та його основний метаболіт О-дезметилвенлафаксин є потужними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та слабкими інгібіторами зворотного захоплення дофаміну. Як основний препарат, так і його зазначений метаболіт знижують  $\beta$ -адренергічну реактивність. Венлафаксин не впливає на мускаринові, холінергічні, гістамінові,  $\alpha_1$ -адренергічні, опіюїдні, бензодіазепінові, оренциклідинові й N-метил- $\alpha$ -аспартатні рецептори головного мозку. При цьому співвідношення моноамінового перенесення (серотонін/норадреналін) венлафаксином дорівнює 30 (порівняно з 9,4 у іншого СІЗЗСН дулоксетину). Це свідчить про значне переважання серотонінергічного ефекту в дії венлафаксину, схожого за силою із СІЗЗС. Групою авторитетних експертів у галузі психофармакотерапії було показано, що венлафаксин можна розглядати як один із найефективніших антидепресантів [35].

На сьогодні накопичені переконливі дані про дозозалежність терапевтичного ефекту венлафаксину. За широкого діапазону лікувальної дії венлафаксин послідовно включає у спектр своєї нейрохімічної активності серотонінергічні, норадренергічні й дофамінергічні рецептори [2]. При порівнянні ефективності венлафаксину та антидепресантів із групи СІЗЗС у метааналізі 34 рандомізованих подвійних сліпих досліджень, що включали 8 тис. осіб із депресивними розладами різного ступеня виразності, були встановлені статистично достовірні переваги венлафаксину як препарату для досягнення ремісії [36].

Окрім того, до особливостей венлафаксину слід віднести високу селективність його фармакологічної дії, що зумовлює сприятливий профіль переносимості й безпеки [4, 8, 17].

Також відзначено високу ефективність препарату при широкому спектрі соматогенних і постінсультних депресій [9, 43].

Клінічні дослідження венлафаксину виконували переважно в умовах психіатричного стаціонара. Щодо використання препарату в пацієнтів кардіологічного профілю, даних у доступній літературі замало. Лише у незначній кількості закордонних публікацій зустрічаються відомості про лікування депресії у хворих віком від 60 років із супутніми ССЗ. Слід зазначити, що в цих роботах автори не приділяли особливої уваги вивченню впливу препарату на основні гемодинамічні показники, хоча при застосуванні венлафаксину у психіатричній практиці у низці випадків відзначено зміни частоти серцевих скорочень і рівня АТ [8].

Таким чином, сучасна тактика ведення пацієнтів з ІХС потребує нової стратегії — своєчасного виявлення депресивних розладів і обґрунтованого використання у лікувальному процесі не тільки препаратів соматичної дії, але й психофармакотерапії. У кардіологічній практиці застосування психотропних засобів, зокрема антидепресантів, є непростим клінічним завданням для терапевтів і кардіологів.

Було проведено дослідження, мета якого полягала в оцінці терапевтичної ефективності й безпеки венлафаксину в пацієнтів з ІХС і супутніми депресивними розладами.

## Матеріали й методи дослідження

Загалом обстежено 52 пацієнти, з них 40 (76,9%) чоловіків і 12 (23,1%) жінок віком від 30 до 75 років (середній вік —  $64,2 \pm 5,6$  року) зі стабільною стенокардією І-ІІІ функціонального класу (ФК), госпіталізованих у кардіологічну клініку Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів). Усі включені хворі дали письмову згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- період вагітності та лактації у жінок;
- коморбідність депресивного епізоду з гострим психотичним станом;
- тяжкий ступінь АГ (АТ  $\geq 180/115$  до початку терапії);
- будь-які клінічно значущі декомпенсовані захворювання нирок, печінки, дихальної СС-систем;
- органічні захворювання центральної нервової системи;
- гіперчутливість до досліджуваних препаратів.

У пацієнтів, які приймали будь-які психотропні препарати до початку дослідження, проводили 7-денний період «відміни» (wash out).

Пацієнти були розподілені на три групи:

1. Учасники першої групи (n=17) отримували традиційну стандартизовану терапію з флуоксетином у дозі 20-40 мг/добу;
2. Хворим другої групи (n=20) було призначено традиційне стандартизоване лікування з венлафаксином по 75-150 мг/добу;
3. Пацієнти третьої групи (контрольна, n=15) отримували традиційну стандартизовану терапію без додаткового призначення антидепресантів.

Флуоксетин був обраний як препарат порівняння з антидепресантами групи СІЗЗС, що найчастіше виписується хворим. На етапі включення не було виявлено достовірних відмінностей між групами за віком, статтю, наявністю асоційованих соматичних захворювань, чинників ризику СС-ускладнень і психосоціальних факторів. Фармакотерапію ІХС здійснювали відповідно до клінічних рекомендацій із використанням основних груп препаратів (антиангінальних, антигіпертензивних, гіполіпідемічних, антитромботичних).

Тривалість дослідження становила вісім тижнів. Анкетування пацієнтів проводили на початку терапії, через 7 днів, 4 і 8 тижнів від ініціювання лікування. У ці ж дні протягом всього періоду спостереження реєстрували всі небажані явища (НЯ) із зазначенням їхньої тяжкості, часу виникнення і тривалості.

Ефективність дії антидепресантів оцінювали за ступенем редукції балів згідно з госпітальною шкалою депресії і тривоги HADS (HADS) відносно оцінки лікування за такими градаціями: редукція балів до 20% — «незначний», 21-50% — «помірний», 51-80% — «добрий» і 81-100% — «значний» ефект (включно із «практичним одужанням»). Зниження сумарного показника за HADS до  $\leq 6$  означало повне досягнення ремісії. Збереження бальної оцінки тяжкості депресії за HADS на попередньому рівні або збільшення сумарного значення розцінювали як відсутність ефекту або «погіршення» стану.

Завершили дослідження 50 пацієнтів. Один хворий вибув через відмову продовжувати лікування, ще один — у зв'язку з розвитком НЯ на 3-й день терапії.

Для первинного скринінгу депресії та тривоги, а також спостереження у динаміці застосовували шкалу HADS й опитувальник депресії Бека (BDI). Рівень тривоги аналізували за шкалою особистісної (OT) і ситуативної тривожності (СТ) Спілбергера — Ханіна.

Добове моніторування артеріального тиску (АТ) із визначенням середніх показників систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) проводили апаратом «ABPM-04» (Meditech Ltd, Угорщина). У дослідженні використовували пакети прикладних програм Statistica for Windows v. 8.0 (StatSoft Inc, США, 2012) відповідно до рекомендацій з обробки результатів медико-біологічних досліджень.

## Результати дослідження та обговорення

За сумою балів згідно з HADS і BDI до початку лікування легкий ступінь депресивних розладів зареєстрований у 20 (38,5%) пацієнтів, помірний — у 27 (51,9%), тяжкий — у 5 (9,6%), тобто у більшості хворих депресія була легкою і помірного ступеня тяжкості.

Через вісім тижнів терапії у всіх групах відзначено достовірне зниження частоти нападів стенокардії, а також кількості споживання сублінгвального нітрогліцерину на тиждень. У 1-й групі число нападів стенокардії на тиждень зменшилося на 35,3%, у 2-й — на 40% (для обох  $p < 0,05$ ), у 3-й — на 26,7% ( $p > 0,05$ ).

Частка споживання сублінгвального нітрогліцерину на тиждень знизилася у всіх досліджуваних групах: у 1-й – на 29,4% (p>0,05), у 2-й – на 35% (p<0,05), у 3-й – на 26,7% (p>0,05).

У пацієнтів із депресією початковий рівень офісного САТ становив 152,4±5,7 мм рт. ст., ДАТ – 91,5±3,8 мм рт. ст., тоді як через вісім тижнів – 132,7±4,3 і 78,2±3,0 мм рт. ст. відповідно. Достовірне зниження показників САТ і ДАТ виявили у загальній групі хворих (p=0,007) та окремо у 1-й і 2-й (p=0,017 і p=0,028 відповідно). У 3-й групі рівень САТ і ДАТ змінився недостовірно (p=0,241), що свідчить про вплив депресії на регуляторні процеси при АГ.

Слід зазначити, що більшість пацієнтів у 1-й (58,8%) і 2-й (60%) групах систематично приймали гіполіпідемічні препарати, тоді як у 3-й групі – лише 26,6%. Відмову основної частки хворих у 3-й групі застосовувати гіполіпідемічні засоби можна пояснити низькою прихильністю до лікування через збереження депресії.

Ефективність венлафаксину була вищою, ніж флуоксетину: середній сумарний бал виразності депресії за HADS зменшився на 85,9% при лікуванні венлафаксином і на 64,2% – флуоксетином. Вже до кінця 1-го тижня використання венлафаксину спостерігалася позитивна відповідь на терапію: зменшення депресії було на рівні «незначного» ефекту, але наближалось до 20% ступеня редукції розладів, що межує з «помірним» поліпшенням. Очевидне «помірне» покращання (редукція оцінки за HADS на 33,2%) було встановлене до 14-го дня лікування; між 21-м і 28-м днями терапевтичний ефект досягав діапазону «доброго» зі зниженням бальних значень за HADS на ≥50%. Вже до 8-го тижня вплив лікування венлафаксином наближався до «значного» (до 76,7% редукції тяжкості симптомів депресії). У 13 із 20 хворих (65% випадків), які закінчили курс лікування венлафаксином, депресія повністю редукувала, і спостерігався «вихід» у ремісію (загальний бал за HADS ≤6).

Початково не було виявлено достовірних відмінностей між групами за показниками депресії та тривоги. У 1-й і 2-й групах на тлі лікування спостерігали достовірне зниження ступеня депресії. Так, середній сумарний бал депресії за HADS порівняно з вихідним рівнем зменшився на 4-й тиждень терапії: у 1-й групі – на 27,8% (p=0,044), у 2-й – на 30,7% (p=0,027). Далі антидепресивна активність препаратів зростала, і до 8-го тижня лікування сумарний бал депресії за HADS у 1-й групі зменшився на 37,3% (p=0,007), у 2-й – на 40,2% (p=0,004). У 3-й групі на 4-й тиждень терапії відзначили зниження показників депресії за HADS і BDI на 6,6 і 4,5% (для обох p>0,05) відповідно, а на 8-й тиждень – 13,2 і 6,7% (для обох p>0,05) відповідно (табл. 1).

Середній бал депресії за BDI на 4-й тиждень лікування щодо вихідного рівня у 1-й і 2-й групах зменшився на 19,3% (p=0,015) і 25% (p=0,002) відповідно, що можна розцінити як помірний антидепресивний ефект. До 8-го тижня терапії середній показник депресії у групах приймання антидепресантів достовірно відрізнявся від контрольної (табл. 2).

У 2-й групі виявили достовірне зниження ступеня СТ і ОТ через чотири тижні лікування порівняно з вихідним рівнем – на 15,9% (p=0,045) і 12,7% (p=0,046) відповідно, через вісім тижнів – на 18,3% (p=0,02) і 16% (p=0,014) відповідно (табл. 3, 4). Також у 2-й групі достовірно зменшився середній бал тривоги за HADS, починаючи з 4-го тижня лікування – на 20% (p=0,031), через вісім тижнів – на 28% (p=0,003) (табл. 5). Достовірного зниження показників тривожності у 1-й і 3-й групах не спостерігали.

Результати проведеного дослідження дозволяють дійти висновку про вищу антидепресивну активність сучасного антидепресанту

групи СІ33СН венлафаксину порівняно із представником групи СІ33С флуоксетином. Венлафаксин проявив себе як препарат із задовільною переносимістю. Лише один пацієнт вибув із дослідження через мідріаз. НЯ було нетяжке, проте хворий відмовився від продовження терапії та коригування дози. У 6 (30%) пацієнтів зареєстрували 12 випадків НЯ (табл. 6), проте їхній зв'язок із прийманням венлафаксину оцінювали як «імовірний» лише у трьох випадках, а в інших – як «передбачуваний». Аналіз інтенсивності НЯ показав, що у 8 (66,7%) випадках НЯ були слабкими, у 4 (33,3%) – помірними. У більшості випадків жодних заходів щодо

терапії не вживали, проте в 5 (41,7%) дозу препарату було зменшено.

Найбільшу питому вагу серед НЯ мали нудота і седація, які в основній кількості випадків було виявлено в перші два тижні терапії. Сонливість зазвичай спостерігалася на 1-му тижні лікування, що відображає певну седативну дію препарату в перші дні терапії. У більшості випадків (80%) НЯ були мінучими. Вони розвивалися у 1-й тиждень терапії при застосуванні дози 150 мг/добу і надалі, в міру продовження терапії, редукувалися. Важливо зауважити, що такі НЯ, як затримка сечовипускання, зниження АТ, сухість у роті, блювання, судоми,

| Табл. 1. Динаміка рівня депресії за шкалою HADS                                                                            |              |              |                      |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------|-------------------------|
| Групи                                                                                                                      | Середній бал |              |                      |                         |
|                                                                                                                            | Початково    | Через 7 днів | Через 4 тижні        | Через 8 тижнів          |
| 1-ша група (n=17)                                                                                                          | 12,6±1,4     | 11,4±1,2     | 9,1±0,9 <sup>1</sup> | 7,9±0,8 <sup>1</sup>    |
| 2-га група (n=20)                                                                                                          | 12,7±1,5     | 10,9±1,2     | 8,8±0,8 <sup>1</sup> | 7,6±0,7 <sup>1, 2</sup> |
| 3-тя група (n=15)                                                                                                          | 12,1±1,4     | 11,8±1,3     | 11,3±1,3             | 10,5±1,1                |
| Примітки: <sup>1</sup> p<0,05 порівняно з показниками до лікування; <sup>2</sup> p<0,05 порівняно з показниками 3-ї групи. |              |              |                      |                         |

| Табл. 2. Динаміка рівня депресії за шкалою BDI                                                                             |              |              |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|
| Групи                                                                                                                      | Середній бал |              |                          |                          |
|                                                                                                                            | Початково    | Через 7 днів | Через 4 тижні            | Через 8 тижнів           |
| 1-ша група (n=17)                                                                                                          | 18,1±1,1     | 16,8±1,0     | 14,6±0,8 <sup>1, 2</sup> | 14,0±0,7 <sup>1, 2</sup> |
| 2-га група (n=20)                                                                                                          | 18,4±1,1     | 16,3±0,8     | 13,8±0,8 <sup>1, 2</sup> | 12,9±0,6 <sup>1, 2</sup> |
| 3-тя група (n=15)                                                                                                          | 17,9±1,0     | 17,5±1,0     | 17,1±0,9                 | 16,7±0,8                 |
| Примітки: <sup>1</sup> p<0,05 порівняно з показниками до лікування; <sup>2</sup> p<0,05 порівняно з показниками 3-ї групи. |              |              |                          |                          |

| Табл. 3. Динаміка СТ за шкалою Спілбергера – Ханіна      |              |              |               |                |
|----------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| Групи                                                    | Середній бал |              |               |                |
|                                                          | Початково    | Через 7 днів | Через 4 тижні | Через 8 тижнів |
| 1-ша група (n=17)                                        | 40,5±2,5     | 39,5±2,3     | 39,0±2,3      | 36,9±2,2       |
| 2-га група (n=20)                                        | 42,7±2,6     | 37,7±2,2     | 35,9±2,0*     | 34,9±1,9*      |
| 3-тя група (n=15)                                        | 38,4±2,5     | 38,3±2,5     | 38,1±2,3      | 38,0±2,3       |
| Примітка: * p<0,05 порівняно з показниками до лікування. |              |              |               |                |

| Табл. 4. Динаміка ОТ за шкалою Спілбергера – Ханіна      |              |              |               |                |
|----------------------------------------------------------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| Групи                                                    | Середній бал |              |               |                |
|                                                          | Початково    | Через 7 днів | Через 4 тижні | Через 8 тижнів |
| 1-ша група (n=17)                                        | 38,8±1,9     | 36,7±1,5     | 35,8±1,5      | 34,9±1,3       |
| 2-га група (n=20)                                        | 39,4±2,1     | 35,6±1,5     | 34,4±1,2*     | 33,1±1,1*      |
| 3-тя група (n=15)                                        | 37,9±1,9     | 36,9±1,6     | 36,6±1,6      | 36,4±1,6       |
| Примітка: * p<0,05 порівняно з показниками до лікування. |              |              |               |                |

| Табл. 5. Динаміка тривоги за шкалою HADS                 |                      |              |               |                |
|----------------------------------------------------------|----------------------|--------------|---------------|----------------|
| Групи                                                    | Середній бал за HADS |              |               |                |
|                                                          | Початково            | Через 7 днів | Через 4 тижні | Через 8 тижнів |
| 1-ша група (n=17)                                        | 9,8±0,7              | 9,1±0,5      | 8,5±0,4       | 7,8±0,4*       |
| 2-га група (n=20)                                        | 10,0±0,8             | 9,1±0,6      | 8,0±0,4*      | 7,2±0,4*       |
| 3-тя група (n=15)                                        | 9,6±0,7              | 9,4±0,6      | 9,1±0,5       | 9,0±0,5        |
| Примітка: * p<0,05 порівняно з показниками до лікування. |                      |              |               |                |

| Табл. 6. НЯ, які відзначалися при терапії венлафаксином і флуоксетином |            |             |
|------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Небажане явище                                                         | Флуоксетин | Венлафаксин |
| Запор                                                                  | –          | 1 (5%)      |
| Діарея                                                                 | 2 (11,8%)  | 1 (5%)      |
| Нудота                                                                 | 6 (35,3%)  | 3 (15%)     |
| Головний біль                                                          | 5 (29,4%)  | 2 (10%)     |
| Розлади сну                                                            | 3 (17,6%)  | –           |
| Гіпергідроз                                                            | 2 (11,8%)  | –           |
| Біль у суглобах і м'язах                                               | 2 (11,8%)  | –           |
| Мідріаз                                                                | –          | 1 (5%)      |
| Слабкість і сонливість                                                 | 5 (29,4%)  | 4 (20%)     |

ортостатизм, які властиві переважно трициклічним антидепресантам, при лікуванні венлафаксином не зустрічалися.

При терапії флуоксетином НЯ були переважно легкого або помірного ступеня, всі хворі продовжували лікування.

Таким чином, венлафаксин добре переносився, рідкісні НЯ, пов'язані з його прийманням, були виражені слабо або помірно і розвивалися здебільшого у перші два тижні лікування. Вони не потребували припинення терапії та не впливали на режим її проведення.

Висновки

Поліпшення психологічного і психічного стану пацієнтів, редукція симптомів депресії за призначення антидепресивної терапії сприяє підвищенню прихильності хворих на ІХС до лікування, правильній оцінці свого соматичного стану, регулярному прийманню необхідних базисних препаратів.

На тлі тривалої антидепресивної терапії виявлено достовірне зниження частоти ангінозних нападів та використання короткодіючих нітратів. Антигіпертензивні препарати спільно з антидепресантами мали більшу ефективність. Включення антидепресантів у схеми терапії ІХС не тільки приводить до редукції симптомів депресії, але й сприяє зниженню ризику СС-ускладнень.

Венлафаксин чинить виразну тимоаналептичну дію і має збалансований характер впливу на симптоматику тривоги, з помірним седативним ефектом на 1-му тижні терапії. Особливо важливою є здатність препарату достатньо швидко редукувати депресивні розлади будь-якої тяжкості, а також широке коло коморбідних депресії тривожних порушень.

Лікарський засіб із виразною антидепресивною активністю збалансованої дії венлафаксин на сучасному етапі розвитку психофармакотерапії може бути віднесений до активних антидепресантів як високо-ефективний представник третього покоління цього класу психотропних сполук. Завдяки широкому спектру і глибині антидепресивної дії, а також задовільній переносимості, венлафаксин можна рекомендувати як препарат вибору при лікуванні ССЗ, перебіг якої ускладнений депресією.

Таким чином, можна дійти наступних висновків:

1. Впровадження у кардіологічну практику сучасних антидепресантів надало терапевтам та кардіологам унікальну можливість проводити лікування депресій у хворих на ССЗ при мінімальній участі психіатрів.

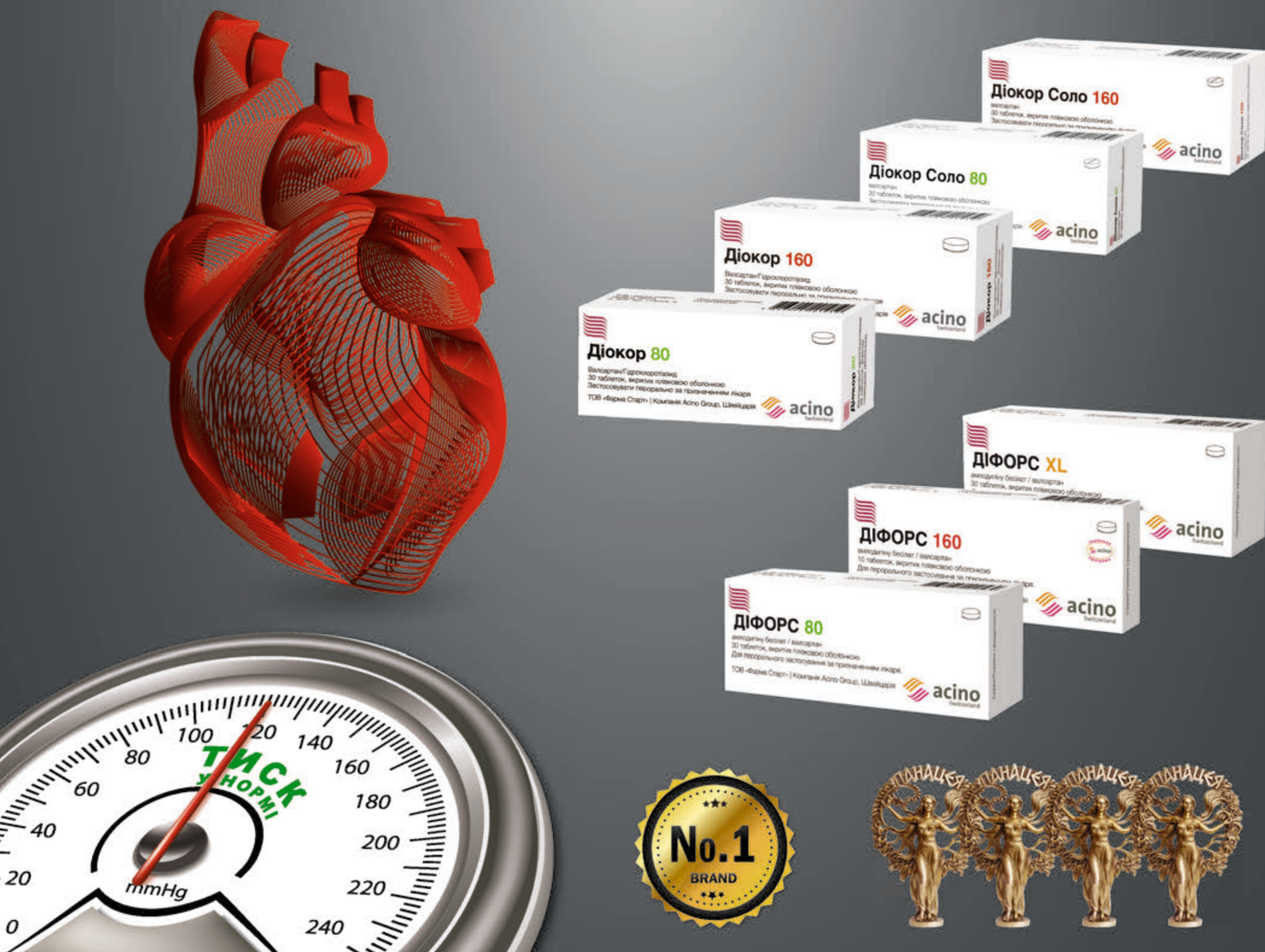
2. Венлафаксин є сучасним ефективним і безпечним антидепресантом потрібної дозозалежної дії, який може бути рекомендований як препарат вибору при терапії депресивних і тривожних розладів. З огляду на високу поширеність афективних проявів, це зумовлює доцільність його широкого застосування як на госпітальному етапі, так і в амбулаторній практиці.

3. Венлафаксин в адекватних дозах має сприятливий кардіальний профіль, який проявляється у значному зменшенні внеску психологічних факторів у реалізацію кардіальних симптомів. Це позитивно впливає на клінічний перебіг ІХС і низку чинників СС-ускладнень за тривалий період спостереження.

4. Проведене дослідження характеризує венлафаксин як високоефективний дозозалежний антидепресант пролонгованої дії зі сприятливою переносимістю, що дозволяє рекомендувати його включення у комплексну терапію осіб з ІХС і депресивними розладами як науково обґрунтований терапевтичний вибір. Рекомендована початкова доза венлафаксину становить 75 мг/добу.

# ДІОКОР ДІФОРС

## НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



## БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ<sup>1,2</sup>

1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі – INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період – Q1 2008 – Q1 2020  
2. PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі – INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80, ДІОКОР 160, ДІОКОР XL (DIFORS 80, DIFORS 160, DIFORS XL).

Діокор речовини: амлодіпіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодіпіну бесілату 8,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодіпіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодіпін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакоетатетична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діокор містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодіпін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбіновані ція інгредієнти проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, зникаючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, подібна дієдропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказано одночасне застосування антагоніста рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскереном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлунка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) і стеноз аорти такого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Насорфрингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряк, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомированість, почервоніння обличчя, приливи, астенія, гіперемія, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, аборміальний біль, нудота, прилиплисть щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2017 № 732 Реєстраційне посвідчення № UA12365/01/01, № UA12365/01/02, № UA12365/01/03. Виробник ТОВ «Фарма Старт».

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80, ДІОКОР 160, ДІОКОР XL (DIFORS 80, DIFORS 160, DIFORS XL). Склад: діокор речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору. Фармакоетатетична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і лісидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. У пацієнтів з гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження артеріального тиску. Внесідрок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечі калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням лісидного діуретика. Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі деяких епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозований взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідує не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Анурія. Різко виражені гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпореальціємія, симптоматична гіпуріємія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоніста рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскереном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Побічні реакції. Головний біль, втоми, кашель, нудота, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту, збільшення рівня ліпідів крові, гіпореальціємія, гіпуріємія; постральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні аніємії, анестетиків, застосування засобів для нерухомості або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювотки; кроплі в очі та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978 № UA8318/01/02, № UA8318/01/01. Виробник ТОВ «Фарма Старт», Україна.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

# Антигіпертензивна терапія залежно від профілю пацієнта: чи є вибір?

У травні 2020 р. за підтримки компанії «Асіно» Українська медична академія провела вебінар, на якому основну увагу було зосереджено на аспектах індивідуалізованої оптимальної тактики терапії артеріальної гіпертензії (АГ) та ролі різних класів кардіологічних препаратів при хронічній хворобі нирок (ХХН), цереброваскулярних захворюваннях, серцевій недостатності (СН) і ризику раптової смерті. Своєю думкою з цього приводу поділилася Лариса Миколаївна Яковлева, д. мед. н., професорка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти.



Л.М. Яковлева

Спікерка розпочала доповідь з актуальних правил ініціювання антигіпертензивної терапії (ESC/ESH, 2018). Так, за наявності високого нормального артеріального тиску (АТ) 130-139/85-89 мм рт. ст. необхідна модифікація способу життя, а у пацієнтів групи дуже високого ризику за наявності серцево-судинних захворювань (ССЗ) слід розглянути медикаментозне лікування. У разі АГ І-го ступеня (АТ – 140-159/90-99 мм рт. ст.) необхідно змінити спосіб життя та негайно розпочати фармакотерапію у хворих на ССЗ, а також у пацієнтів, що мають патологію нирок та ураження органів-мішеней.

Медикаментозну терапію для осіб груп низького та помірного ризику без ССЗ, захворювання нирок та уражень органів-мішеней доцільно призначити через 3-6 місяців у разі невдалої спроби знизити АТ шляхом впровадження заходів щодо корекції способу життя. АГ 2-го (АТ – 160-179/100-109 мм рт. ст.) та 3-го ступеня (АТ ≥180/110 мм.рт.ст.) потребує зміни способу життя та проведення негайної фармакотерапії у всіх пацієнтів. Цільового рівня АТ має бути досягнуто протягом трьох місяців (Williams et al., 2018).

Серед факторів, що впливають на терапевтичну тактику, слід виділити:

- вік: відомо, що пацієнти похилого віку краще реагують на призначення діуретиків та антагоністів кальцію (АК);
- етнічна належність: представники негроїдної раси гірше відповідають на інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- стать;
- аналіз попередньої терапії;
- фармакогенетичні характеристики;
- вихідний рівень АТ;
- серцево-судинний (СС) ризик: фактори ризику, ураження органів-мішеней, ССЗ, ХХН, цукровий діабет (ЦД).

Своєю чергою до чинників, що впливають на СС-ризик у пацієнтів з АГ, відносять (Williams et al., 2018):

1. Демографічні характеристики та лабораторні параметри:

- стать (чоловіки > жінки);
- вік;
- куріння (на даний час або в минулому);
- загальний холестерин (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ);
- рівень сечової кислоти;
- ЦД;
- надлишкова вага або ожиріння;
- раннє ССЗ у родині (чоловіки віком <55 років, жінки <65 років);

- рання АГ у батьків чи родичів (вік <45 років);
  - рання менопауза;
  - психологічні або соціально-економічні фактори, гіподинамія;
  - частота серцевих скорочень (ЧСС) >80 уд./хв у спокої.
2. Безсимптомне ураження органів-мішеней:
- жорсткість артерій;
  - пульсовий тиск >60 мм рт. ст./хв;
  - каротидно-феморальна швидкість пульсової хвилі >10 мс;
  - ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) за даними електро- або ехокардіографії;
  - мікроальбумінурія (30-300 мг/24 год або співвідношення альбумін/креатинін у сечі >30-200 мг/г);
  - помірна ХХН: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) становить 30-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або тяжка ХХН (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
  - кістково-плечовий індекс <0,9;
  - виразна ретинопатія, геморагії або ексудат, набряклість сосочків.
3. Встановлене ССЗ або патологія нирок:
- цереброваскулярні захворювання: ішемічний, геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака;
  - ішемічна хвороба серця (ІХС): інфаркт міокарда (ІМ), стенокардія, коронарна реваскуляризація;
  - наявність атероматозних бляшок при візуалізаційних методах діагностики;
  - СН, що включає хронічну СН (ХСН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ);
  - захворювання периферичних артерій;
  - фібриляція передсердь.
- Окрім того, Л.М. Яковлева додатково акцентувала увагу на важливості врахування ШКФ та наявності ХХН у процесі вибору препарату для контролю АТ. Під ХХН розуміють порушення структури або функції нирок, що персистує понад трьох місяців і впливає на стан здоров'я хворого, а також наявність ≥1 маркера. Це можуть бути альбумінурія (швидкість екскреції альбуміну з сечею ≥30 мг/24 год або співвідношення альбумін/креатинін у сечі ≥30 мг/г), зміни осаду сечі, електролітні та інші порушення внаслідок канальцевої дисфункції, гістологічні зміни, структурні

порушення при візуалізаційних методах дослідження, трансплантація нирки в анамнезі, ШКФ >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (категорія С3а-С5) (National Kidney Foundation, 2002).

Лекторка рекомендує використовувати шкалу KDIGO для оцінки комбінованого ризику термінальної ниркової недостатності та СС-ускладнень у пацієнтів із ХХН залежно від рівня ШКФ та альбумінурії (табл. 1).

Оцінка ризику за шкалою KDIGO при АГ та наступний контроль рівня АТ, за словами Лариси Миколаївни, має вирішальне значення в патогенезі ураження нирок, оскільки АГ спричиняє перебіг закономірних процесів, серед яких:

1. Підвищення систолічного АТ (САТ).
2. Активація симпатико-адреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС).
3. Констрикція приносячої артерії клубочка зі зменшенням ефективної перфузії нирок.
4. Утворення ангіотензину II, спазм виносячої артерії клубочка.
5. Внутрішньоклубочкова гіпертензія з наступною гіперфільтрацією та підвищенням проникності білка.
6. Зменшення постачання клубочкових капілярів кров'ю – гломерулярна ішемія.
7. Апоптоз ендотеліоцитів із розвитком нефроангіосклерозу.

За даними останніх досліджень, причини термінальної стадії ниркової недостатності включають: ЦД (38%), АГ (26%), гломерулонефрит (16%), інші причини (20%) (Centers for Disease Control and Prevention, 2019). Додатково підтверджено асоціацію зниження ШКФ, альбумінурії та зростання ризику розвитку СС-катастроф (Anavecar, 2004). Саме тому слід керуватися специфічними рекомендаціями щодо терапевтичної тактики та корекції рівня АТ у пацієнтів із ХХН, які представлені в таблиці 2.

Професорка Яковлева зазначила, що іАПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) володіють унікальними властивостями у плані нефропротекції, оскільки їхня дія пов'язана з дилатацією не лише приносячої, але й виносячої артерії. Це значно знижує тиск у клубочку, попереджає альбумінурію та ураження нирок.

Як було вказано вище, важливим критерієм стосовно прогнозу захворювань є досягнення цільового рівня АТ, що наведено у таблиці 3 (ESC/ESH, 2018).

| Табл. 1. Шкала KDIGO для оцінки комбінованого ризику термінальної ниркової недостатності та СС-ускладнень у пацієнтів із ХХН залежно від рівня ШКФ та альбумінурії |     |                                   |       |                                          |                    |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------|-------|------------------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Стадії ХХН                                                                                                                                                         |     |                                   |       | Альбумінурія                             |                    |                       |
|                                                                                                                                                                    |     |                                   |       | A1                                       | A2                 | A3                    |
|                                                                                                                                                                    |     |                                   |       | оптимальна / незначно підвищена <30 мг/г | висока 30-300 мг/г | дуже висока >300 мг/г |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>                                                                                                                                     | C1  | Висока або оптимальна             | ≥90   | Низький                                  | Помірний           | Високий               |
|                                                                                                                                                                    | C2  | Незначно знижена                  | 60-89 | Низький                                  | Помірний           | Високий               |
|                                                                                                                                                                    | C3a | Помірно знижена                   | 45-59 | Помірний                                 | Високий            | Дуже високий          |
|                                                                                                                                                                    | C3b | Значно знижена                    | 30-44 | Високий                                  | Дуже високий       | Дуже високий          |
|                                                                                                                                                                    | C4  | Різко знижена                     | 15-29 | Дуже високий                             | Дуже високий       | Дуже високий          |
|                                                                                                                                                                    | C5  | Термінальна ниркова недостатність | <15   | Дуже високий                             | Дуже високий       | Дуже високий          |

Примітка: Адаптовано за National Kidney Foundation, 2012.

| Табл. 2. Стратегія медикаментозної терапії АГ у пацієнтів із ХХН відповідно до ESC/ESH (2018) |                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Крок                                                                                          | Препарати                                                                                                          |
| I крок: початкова терапія – подвійна комбінація                                               | іАПФ або БРА + АК або тіазидний діуретик (чи петльовий)                                                            |
| II крок: потрібна комбінація                                                                  | іАПФ або БРА АК Тіазидний діуретик (чи петльовий)                                                                  |
| III крок: потрібна комбінація зі спіронолактоном або іншим препаратом                         | До попереднього переліку препаратів додається спіронолактон по 25-50 мг/добу або інший діуретик, а- чи β-блокатор* |

Примітки: БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II.  
\* Призначення β-блокатора слід розглядати на кожному з етапів за наявності специфічних показань, як-то СН, стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, фібриляція передсердь, а також у молодих жінок, що планують вагітність.  
Адаптовано за Williams et al., 2018.

Закінчення на наст. стор.

### Початок на попередній стор.

Однак 2020 р. були опубліковані оновлені рекомендації KDIGO щодо контролю АТ у пацієнтів із ХХН, згідно з якими цільовий САТ становить <120 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) – 80 мм рт. ст. Для реципієнтів ниркового трансплантату цільовий САТ є 130 мм рт. ст. Використання іАПФ або БРА пропонується в осіб із ХХН та високим АТ з/без ЦД, альбумінурією ( $\geq 3$  мг/ммоль), нормальною або зниженою ШКФ (15-90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Дози препаратів мають бути середніми або високими. Для дорослих реципієнтів ниркового трансплантату з-поміж препаратів першої лінії рекомендовано віддавати перевагу АК або БРА.

Правила призначення іАПФ та БРА при ХХН:

- терапію слід починати з мінімальної дози;
- при зниженні ШКФ до 60-30 мл/хв доза більшості іАПФ має бути знижена на 50%, при ШКФ <30 мл/хв – на три чверті;
- при вихідному рівні  $K^+ > 5,5$  ммоль/л призначати не рекомендовано;
- вміст креатиніну з розрахунком ШКФ та  $K^+$  визначають перед терапією та надалі один раз на 7-10 днів (3-5 при ШКФ <30 мл/хв) до досягнення дози, рекомендованої для даного препарату з огляду на ШКФ;
- при збільшенні креатиніну на >30% або  $K^+ > 5,5$  ммоль/л треба знизити дозу вдвічі;
- при зростанні креатиніну на >50% або  $K^+ > 6$  ммоль/л – відмінити препарат;
- при стійкому (два тижні) підвищенні концентрації креатиніну >30% препарат, що інгібує РААС, варто відмінити, а пацієнта – обстежити на наявність реноваскулярної хвороби.

Проведені порівняння іАПФ та БРА не виявили достовірної різниці ефективності щодо зниження ризику СС-катастроф, ІМ, інсульту, термінальної стадії недостатності нирок у наведених груп препаратів. Однак прихильність до терапії була значно вища серед пацієнтів, що приймали БРА (Messerli et al., 2018).

За словами спікерки, це може бути пояснено наступними перевагами сартанів:

- одноразове приймання;
- менша кількість побічних ефектів (Mancia et al., 2011);
- відсутність феномена вислизання ефекту (при тривалому прийманні іАПФ можливий запуск іншого, не залежного від АПФ шляху синтезу ангіотензину II);
- відсутність побічного ефекту у вигляді кашлю (антибрадикініновий механізм, що притаманний іАПФ);
- немає залежності від генотипу (в носіїв D-алелю I/D поліморфізму гена АПФ ефективність іАПФ нижча).

Л.М. Яковлева поділилася нюансами власного персоналізованого підходу до терапії АГ та представила наступні клінічні приклади.

### Клінічні випадки

- 1. Пацієнт А:** АТ – 160-166/100-106 мм рт. ст., альбумін сечі – 200-220 мг/24 год, ШКФ = 53 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – помірно знижена,  $K^+$  – 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,5 ммоль/л, ГЛШ, відсутність комплаєнсу. Рациональним у даному випадку є призначення препаратів Діокор® (80 мг валсартану + гідрохлортіазиду 12,5 мг) або Діфорс® (80 мг валсартану + 5 мг амлодипіну) та Клівас® (розувастатин) по 20 мг. Корекція дози через 7-10 днів на підставі лабораторних аналізів.
- 2. Пацієнт В:** АТ = 160-166/100-106 мм рт. ст., альбумін сечі – 220-300 мг/24 год, ШКФ = 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – значно знижена,  $K^+$  – 5,2 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,8 ммоль/л, ГЛШ, відсутність комплаєнсу. Оскільки має місце дуже високий ризик термінальної ниркової недостатності та СС-ускладнень за шкалою KDIGO, раціональним у даному випадку є призначення препарату Діфорс® (80 мг валсартану + 5 мг амлодипіну) та аторвастатину по 20 мг. Корекція дози через 7-10 днів на підставі лабораторних аналізів.

Вибір валсартану зумовлений наявністю ґрунтовних доказів на його користь. Так, ефективність та безпеку препарату вивчено у 150 рандомізованих контрольованих випробуваннях із 45 точками оцінки клінічних наслідків та 100 тис. пролікованих пацієнтів у межах більш ніж 40 тис. досліджень із визначенням захворюваності та смертності: VALUE, Val-HeFT, VALIANT, JIKEI Heart, NAVIGATOR, MARVAL, ABCD-2V, SMART, DROP тощо. Метааналіз семи обсерваційних досліджень з узагальненням результатів приймання різних доз валсартану в монотерапії або комбінації у 19 533 учасників показав, що препарат в умовах реальної клінічної практики знижував АТ і загальний СС-ризик протягом перших 90 днів терапії (Abraham, 2011). На додачу, внаслідок порівняння валсартану та амлодипіну в дослідженні VALUE було достовірно встановлено протективну дію БРА, а саме більш значуще зниження частоти нових випадків ЦД у групі валсартану (13,1 проти 16,4%,  $p < 0,0001$ ) (Julius et al., 2004).

У випробуванні MARVAL виявили достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження альбумінурії у 29,9% пацієнтів, що приймали валсартан протягом 24 тижнів. Для порівняння: у групі амлодипіну альбумінурія регресувала лише у 14,5% хворих (Viberti et al., 2002). У межах дослідження SMART включення до терапії валсартану

сприяло регресу альбумінурії у 34% пацієнтів, а перейти у стійку ремісію змогли 23%; у групі амлодипіну – 16 та 11% відповідно (SMART Group, 2007).

Цікавими з точки зору практичної діяльності та актуальності проблеми цереброваскулярних захворювань виявилися клінічні випадки та тактика лікування, запропонована Ларисою Миколаївною.

### Клінічні випадки

- 1. Пацієнт В:** АТ = 150-160/90 мм рт. ст., ШКФ = 55 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – помірно знижена,  $K^+$  – 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,6 ммоль/л, курить, регулярно приймає іАПФ. Найоптимальнішим є призначення іАПФ або БРА + АК чи тіазидного діуретика та препарату Клівас® (розувастатин) по 20 мг. Корекція дози через 7-10 днів на підставі лабораторних аналізів.
- 2. Пацієнт Г:** АТ = 150-160/90 мм рт. ст., ШКФ = 55 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – помірно знижена,  $K^+$  – 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,6 ммоль/л, курить, регулярно приймає іАПФ, переніс ішемічний інсульт з ендартеректомією. Оскільки у хворого в анамнезі має місце гостре порушення мозкового кровообігу, в даному випадку рекомендовано призначити Діфорс® (80 мг валсартану + 5 мг амлодипіну) або Діокор® (80 мг валсартану + 12,5 мг гідрохлортіазиду), Агрель® (клопідогрель) у дозі 75 мг та Клівас® (розувастатин) по 20 мг. Корекція дози через 7-10 днів на підставі лабораторних аналізів.

Вибір на користь валсартану в клінічному випадку порушення мозкового кровообігу продиктований наявною інформацією про плеiotропні нейропротективні ефекти компонентів РААС, а саме блокування ангіотензинових рецепторів 1-го типу (AT<sub>1</sub>-рецептори). Це приводить до активації росту відростків нейронів, підвищення життєвої здатності нейронів, покращення церебрального кровотоку, зменшення запальних процесів у головному мозку. Своєю чергою відсутність блокади AT<sub>2</sub>- та MAS-рецепторів спричиняє потенціювання позитивного результату блокування AT<sub>1</sub>-рецепторів, а також збільшення ендотеліальної NO-синтази, брадикініну (Saavedra et al., 2011).

Клінічні прояви даного механізму дії підтверджені нижче:

- у межах дослідження JIKEI Heart було показане зниження відносного ризику первинного та повторного інсульту на 40% у пацієнтів, що приймали валсартан (Mochizuki et al., 2007);
- БРА при зіставленні з іАПФ на 35-40% краще знижує вірогідність розвитку випадків деменції та хвороби Альцгеймера за рахунок зменшення відкладення амілоїд-подібного пептиду в мозку (Masaki et al., 2009).

• порівняння валсартану та еналаприлу виявило виразніше покращення когнітивної функції у групі приймання БРА протягом 16 тижнів (Fogari et al., 2004).

Як було зазначено, терапія АГ при ХСН зі зниженням ФВ ЛШ потребує призначення β-блокаторів. Додатково користь β-блокатори підтвердили

за наявності предикторів раптової кардіальної смерті, пов'язаних із клінічними проявами ІХС, як-то ІМ, площа ішемії міокарда >10%, зниження ФВ ЛШ та III-IV функціональний клас серцевої недостатності за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), синкопе в анамнезі, шлуночкові порушення ритму (ESC, 2015). Для демонстрації ролі β-блокаторів доповідка представила клінічні випадки.

### Клінічні випадки

- 1. Пацієнтка Д:** АТ = 160/100 мм рт. ст., ШКФ = 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – помірно знижена, шість місяців тому перенесла ІМ зі стентуванням, ФВ ЛШ – 38%, кашель унаслідок приймання іАПФ, хронічне обструктивне захворювання легень. Оптимально у даному випадку призначити Діокор® (80 мг валсартану + 12,5 мг гідрохлортіазиду) або Діфорс® (80 мг валсартану + 5 мг амлодипіну), Конкор® (бісопролол) у дозі 2,5 мг, подвійну антитромбоцитарну терапію (100 мг ацетилсаліцилової кислоти + 180 мг тікагрелору) та Клівас® (розувастатин) по 20 мг. Корекція дози через 7-10 днів на підставі лабораторних аналізів.
- 2. Пацієнтка Е:** АТ = 160/100 мм рт. ст., ШКФ = 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – помірно знижена, шість місяців тому перенесла ІМ зі стентуванням, ФВ ЛШ – 38%, відчуває перебої в роботі серця, мономорфні шлуночкові екстрасистолі. Оскільки у хворої наявний високий ризик раптової смерті, доцільно зробити вибір на користь блокатора РААС + тіазидоподібного діуретика, препарату Конкор® (бісопролол) у дозі 5 мг, подвійної антитромбоцитарної терапії (100 мг ацетилсаліцилової кислоти + 180 мг тікагрелору) та препарату Клівас® (розувастатин) по 20 мг. Корекція дози через 7-10 днів на підставі лабораторних аналізів.

Бісопролол є високоселективним блокаторм β<sub>1</sub>-рецепторів, що визначає найменший спектр побічних ефектів у контексті дії на β<sub>2</sub>-рецептори. Достовірно відомо, що зниження симпатичної гіперактивності після ІМ сприяє зменшенню ЧСС принаймні на 10 уд./хв та, як наслідок, летальності від усіх причин, раптової смерті й повторного ІМ на 30%. Порівняння всіх відомих β-блокаторів у дослідженні CIBIS III дозволило підтвердити найбільшу ефективність саме бісопрололу щодо попередження розвитку раптової серцевої смерті (Egan et al., 2006). Своєю чергою зіставлення дії бісопрололу та еналаприлу в межах дослідження CIBIS II виявило зниження ризику раптової смерті на 46% серед пацієнтів, що отримували бісопролол (Krum et al., 2011).

Таким чином, індивідуалізований підхід й оптимальний підбір тактики терапії, що ґрунтуються на даних доказової медицини та світових рекомендацій, не лише дозволяють поліпшити якість життя хворого, стабілізувати АТ, попередити ремоделювання серцевого м'яза, нирок й інших органів-мішеней, але й раптову коронарну смерть у пацієнтів із ХСН.

Підготувала **Маргарита Марчук**



И.Ю. Головач, д. мед. н., профессор, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев;  
Е.Д. Егудина, д. мед. н., профессор, Клиника современной ревматологии, г. Киев

# Ураты и когнитивное здоровье: до какого уровня безопасно снижать концентрацию мочевой кислоты?

**Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом обмена пуриновых оснований в организме человека и образуется путем катализа при участии фермента ксантиноксидазы. В этом обзоре литературы обобщены современная информация и последние научные сведения о корреляции между МК и когнитивной функцией, которые оказались весьма противоречивы. Также обсуждаются потенциальные механизмы, которые могли бы объяснить это взаимодействие, возможную роль диеты и будущие направления исследований для улучшения текущих знаний.**

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (сМК) определяется балансом между количеством потребленных в диете пуринов, почечной экскрецией МК и активностью ксантиноксидазы. Стойкая гиперурикемия характеризуется повышенными уровнями сМК >360 мкмоль/л (6 мг/дл) при повторных измерениях. Она может привести к отложениям кристаллов моноурата натрия и возникновению такого заболевания, как подагра — ведущей причины воспалительного артрита в развитых странах [7].

Целью лечения подагры, как указано в современных международных рекомендациях, является долгосрочное уменьшение концентрации сМК <360 мкмоль/л, в тяжелых случаях (полиартикулярное поражение, наличие тофусов) — ниже 300 мкмоль/л [27]. Кроме того, недавние доказательные данные свидетельствуют о том, что эффекты гиперурикемии выходят за рамки классических подагрических проявлений. Было продемонстрировано, что пациенты с гиперурикемией имеют повышенный кардиоваскулярный риск (КВР) независимо от других факторов риска, таких как гипертония и сахарный диабет [7]. В свою очередь гиперурикемия считается возможным независимым фактором КВР, даже когда сМК находится на высоком нормальном уровне. По этой причине коррекция высоких нормальных уровней сМК имеет решающее значение для оптимального управления КВР [7].

С другой стороны, учитывая важные антиоксидантные свойства МК, поддержание слишком низкого уровня сМК в долгосрочной перспективе может, наоборот, подвергать пациентов с подагрой повышенному окислительному стрессу и связанным с ним расстройствам. В частности, были подняты вопросы о предполагаемой обратной связи между концентрацией сМК и нейродегенеративными заболеваниями. Также обсуждается, существует ли корреляция между сМК и когнитивной функцией в зависимости от типа деменции — болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП) или сосудистой деменции.

## МК и БА

В семи крупных когортных исследованиях оценивали влияние уровня сМК на риск возникновения деменции. Стоит отметить, что полученные результаты несколько неоднородны и противоречат друг другу.

1. Проспективное исследование (2009) включало 4618 участников 55 лет (61% женщин; средний возраст ± стандартное отклонение (СО): 69,4±8,6 года

при среднем ± СО концентрации сМК 322,3±80,5 мкмоль/л). Было обнаружено снижение риска деменции у лиц с большим содержанием сМК после корректировки по факторам риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний: отношение рисков (ОР) 0,89; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,80-0,99;  $p=0,030$  [12]. Среди 1724 пациентов, у которых не развилась деменция в течение периода наблюдения (в среднем 11,1 года), авторы наблюдали лучшие когнитивные функции у лиц с более высокими уровнями сМК. Это свидетельствует о том, что повышенное содержание сМК связано с улучшением когнитивных функций и снижением риска развития деменции независимо от КВР [12].

2. В рамках кросс-секционного исследования Rotterdam Scan (2013) у 814 пациентов (средний возраст — 62 года) были выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ) и нейропсихологические тесты. Авторы обнаружили достоверную и статистически значимую связь между гиперурикемией и уменьшением атрофии белого вещества мозга [38]. Полученные данные указывают на потенциальную роль гиперурикемии в стратификации степени когнитивных нарушений. Будущие исследования позволят оценить, может ли изменение уровней сМК повлиять на долговременные результаты МРТ.

3. Исследование, проведенное J.Y. Hong et al. (2015), включало 28 769 пациентов с подагрой, несосудистой (включая БА) и сосудистой деменцией, а также 114 742 лиц аналогичной контрольной группы (средний возраст — 63,5±9,7 года для обеих групп) [15]. В течение 6-летнего наблюдения у 1214 больных подагрой и 5905 — без подагры развилась деменция (в 102 и 542 случаях — БА соответственно). После коррекции по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям авторы обнаружили меньшую вероятность возникновения несосудистой деменции (в том числе БА) у лиц с гиперурикемией (ОР 0,77; 95% ДИ 0,72-0,83;  $p<0,001$ ) [15]. Снижение риска деменции, ассоциированного с гиперурикемией, вызывает некоторые сомнения относительно реальной необходимости уменьшать концентрацию сМК у всех категорий пациентов в связи с ее возможными протективными когнитивными функциями.

4. Полученные J.Y. Hong et al. (2015) результаты были подтверждены в другом исследовании N. Lu et al. (2016), в котором также принимали участие лица с/без подагры. Обследовав пациентов из Великобритании, авторы обнаружили, что ОР развития БА среди подагрических больных составляет 0,76 (95% ДИ 0,66-0,87)

при многомерном и 0,71 (95% ДИ 0,62-0,80) при одномерном анализе соответственно, что было ниже, чем у лиц без подагры с нормоурикемией — 0,86 (95% ДИ 0,76-0,97) [25].

5. Обратная связь между сМК и риском развития БА также была подтверждена в метаанализе N. Du et al. (2016). Ученые проанализировали 21 случай-контроль из трех когортных исследований (общее количество участников — 10 953). Пациенты с БА продемонстрировали более низкие уровни сМК, чем группа контроля (взвешенная разность средних — 0,77 мг/дл; 95% ДИ 2,28-0,36;  $p=0,0002$ ), а более высокие показатели сМК были связаны со значительным уменьшением риска БА (ОР 0,66; 95% ДИ 0,52-0,85;  $p=0,001$ ), подтверждая гипотезу о нейропротективной роли сМК [11].

6. Еще в одном метаанализе 11 исследований, в которых сравнивали концентрацию сМК у лиц с БА и здоровых субъектов группы контроля ( $n=2708$ ), не было обнаружено статистически значимой разницы в уровнях этого предполагаемого маркера (среднее абсолютное отклонение (САО) -0,50; 95% ДИ 1,23-0,22) [8]. Однако авторы отметили значительную неоднородность данных в отдельных исследованиях и относительно высокий риск систематической ошибки для большинства включенных пациентов из-за гетерогенности данных по расе, среднему возрасту, размерам выборки и пр.

7. Недавний метаанализ включал 46 исследований ( $n=16 688$ ), касавшихся всех причин слабоумия и 22 — диагностики БА. Результаты показали более низкие значения сМК у пациентов с деменцией (САО -0,33; 95% ДИ;  $p<0,001$ ), при более сильной ассоциации между сМК и БА по сравнению с теми, кто страдал БП (САО -0,33; 95% ДИ;  $p<0,001$  и 0,67; 95% ДИ;  $p<0,001$  соответственно). Эти данные могут указывать на нейропротективную роль МК в когнитивном снижении, демонстрируя более четкую связь с БА. Однако это утверждение также подвергнуто сомнению, поскольку не было обнаружено корреляции между краткой шкалой оценки психического статуса (MMSE) и уровнями сМК ( $r=0,08$ ;  $p=0,27$ ), за исключением подгруппы лиц с БП ( $r=0,16$ ;  $p=0,003$ ) [17].

## МК и деменция при БП

Хотя в более ранних исследованиях не было обнаружено существенных различий в уровнях сМК у пациентов с БП и здоровых людей, нейропротективное влияние МК установили позже [2]. Первый метаанализ, включавший шесть исследований при участии 33 185 субъектов,



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина

выявил снижение частоты возникновения БП у пациентов с более высокими концентрациями сМК (ОР 0,67; 95% ДИ 0,50-0,91). Анализ подгруппы подтвердил значимую нейропротективную роль сМК, возможно, благодаря ее антиоксидантному эффекту, но только у мужчин (ОР 0,60; 95% ДИ 0,40-0,90) [33].

Недавний метаанализ семи исследований продемонстрировал более низкие значения сМК у пациентов с БП, чем в группе контроля (САО -0,67; 95% ДИ;  $p=0,001$ ). Авторы также зафиксировали положительную корреляцию между уровнями сМК и баллами по шкале краткой оценки когнитивных функций (BACS) ( $r=0,155$ ;  $p=0,003$ ) [17]. При проведении анализа не было обнаружено значимой систематической ошибки, и полученные результаты подтверждают положительное влияние сМК на когнитивную функцию при БП.

Традиционно БП считается необратимым расстройством. Однако указанные выше результаты свидетельствуют о положительном влиянии сМК на нейродегенеративные процессы и возможность получения обратимых эффектов путем модулирования уровней сМК [17]. В исследовании «случай — контроль» ( $n=90 214$ ) в подгруппе из 388 пациентов с БП (202 мужчин, 186 женщин) была показана обратная зависимость между сМК и началом БП у мужчин ( $p=0,049$ ), но не у женщин ( $p=0,44$ ). Установление факта связи более высоких показателей сМК с низким риском развития БП может подтвердить нейропротективную роль уратов у мужчин и их потенциальное влияние на замедление прогрессирования заболевания [14].

Еще один недавний метаанализ 13 исследований M. Wen et al. (2017), который включал 4646 участников (2379 с БП и 2267 группы контроля) подтвердил, что у пациентов с БП концентрация сМК ниже, чем у таковых группы контроля (стандартизированная разность средних — 0,49, ДИ 95% (0,67; 0,30),  $z=5,20$ ;  $p<0,001$ ), без существенной разницы по возрасту, полу и происхождению. У лиц со среднепоздним заболеванием и значимыми функциональными ограничениями показатели сМК были ниже, чем у пациентов на ранних стадиях патологии с менее выраженной неврологической симптоматикой (ОР 0,63; 95% ДИ (0,36; 0,89),  $z=4,64$ ;  $p<0,001$ ). Эти данные предполагают линейную корреляцию между уровнями сМК и снижением глобальной когнитивной функции [41]. Таким образом, сМК может играть ключевую роль в прогнозировании прогрессирования болезни и клиническом течении.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Кроме того, последние данные подчеркивают, что более высокий уровень сМК может быть связан с меньшей выраженностью немоторных симптомов на ранней стадии БП, таких как усталость, рассеянность внимания, снижение скорости запоминания и др. (отношение шансов (ОШ) 0,693;  $p=0,0408$ ). Эти результаты могут коррелировать с антиоксидантными эффектами сМК у пациентов с БП [16]. Некоторые авторы предполагают, что модуляция концентраций МК может быть полезна для предотвращения проявлений болезни [42].

МК и сосудистая деменция

Результаты исследований, посвященных ассоциации МК и сосудистой деменции, являются спорными. Так, в исследовании J.Y. Hong et al. (2015) обнаружен более низкий риск развития сосудистой деменции у пациентов с подагрой: 210 новых случаев сосудистой деменции у лиц с гиперурикемией по сравнению с 991 у таковых без подагры с нормоурикемией (средний период наблюдения —  $4,5\pm2,0$  и  $4,4\pm2,0$  года соответственно, ОР 0,76; 95% ДИ 0,65-0,88;  $p<0,001$ ). Авторы определяли диагноз деменции, используя критерии согласно клинической модификации Международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9-СМ), сопоставив 28 769 пациентов по возрасту и полу с 114 742 субъектами группы контроля [15].

Метаанализ, проведенный A.A. Khan et al. (2016), наоборот, не подтвердил значительную связь между сМК и манифестацией сосудистой/смешанной деменции (САО -0,05; 95% ДИ и САО -0,19; 95% ДИ соответственно). Также не была установлена корреляция между уровнями сМК и показателями MMSE [17]. Неоднородность разных исследований, частое использование дизайна «случай — контроль» и отсутствие лонгитудинальных результатов с последующим клиническим наблюдением были наиболее значимыми ограничениями и основными источниками возможной систематической ошибки, что привело к гетерогенности выводов.

Популяционное когортное исследование, включавшее 1598 субъектов (средний возраст —  $72,4\pm4,1$  года, 38,3% мужчин), обозначило заболеваемость деменцией 8,2 на 1 тыс. человеко-лет (100 новых случаев) в течение 10,1 года наблюдения. При этом авторы обнаружили высокий риск развития сосудистой или смешанной деменции у пациентов

с более высокими концентрациями сМК (ОР 3,66; 95% ДИ 1,29-10,41;  $p=0,015$ ), тогда как уровни сМК не предсказывали начало БА (ОР 1,55; 95% ДИ 0,92-2,61;  $p=0,10$ ) [20]. Возникновение инсульта во время последующего наблюдения и когнитивные расстройства, с ним связанные, могли повлиять на данный риск, демонстрируя обратную зависимость между сМК и развитием сосудистой деменции. Было высказано предположение о повреждающем воздействии сМК на сосудистую систему в противовес ее традиционным антиоксидантным эффектам, играющим протективную роль при нейродегенеративных формах деменции. Таким образом, исследователи указывают на необходимость проведения тщательной клинической оценки и профилирование факторов риска для стратификации пациентов с высоким риском развития инсульта и сосудистых когнитивных нарушений, которые могут быть частично обусловлены влиянием гиперурикемии.

МК и легкие когнитивные нарушения

Интересно, что связь между сМК и когнитивной функцией прослеживается не только при выраженной деменции, но и на ранних стадиях когнитивного снижения. Однако и это утверждение является противоречивым. Так, если в более ранних работах была показана защитная роль МК в отношении прогрессирования когнитивных нарушений, то более поздние не обнаружили существенного процентного изменения уровня сМК у пациентов с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН) по сравнению с субъектами с нормальной познавательной функцией [13, 31]. Однако исследования, проведенные в 2016-2017 гг., поддерживали теорию о нейропротективной роли МК [39]. Были выявлены значительно более низкие концентрации сМК у 58 пациентов с ЛКН в отличие от 57 группы контроля ( $292,28\pm63,71$  и  $322,49\pm78,70$  мкмоль/л соответственно;  $p<0,05$ ). Несмотря на ограниченный размер выборки, полученные результаты продемонстрировали достоверную положительную корреляцию между оценкой по MMSE, подтвердившей наличие ЛКН, и низкими уровнями сМК ( $p<0,05$ ). Таким образом, была поддержана теория о защитной антидементной роли МК при многомерном логистическом регрессионном анализе (ОШ 0,999; 95% ДИ 0,987-0,999).

Указанные данные были подтверждены в большом перекрестном исследовании, проведенном при участии 2102 китайских пожилых пациентов (средний возраст —  $71,2\pm6,6$  года) в период с 2009 по 2010 гг.

Авторы обнаружили линейное уменьшение распространенности ЛКН пропорционально увеличению концентрации сМК, а ОР составил 1,65 (95% ДИ 1,12-2,43) и 1,92 (95% ДИ 1,02-3,35) у мужчин и женщин соответственно, для самых высоких уровней сМК [24]. Так, нейропротективное влияние сМК проявляется задолго до начала клинических симптомов деменции, предполагая двойную пользу с точки зрения снижения риска когнитивных нарушений и клинического улучшения течения манифестной болезни.

В таблице приведены когортные исследования, в которых оценивали взаимосвязь между МК и риском развития деменции.

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи уровня МК и когнитивной функции

Окислительный стресс

На рисунке представлены основные механизмы участия МК в физиопатологии различных видов деменции.

Механизмы, которые опосредуют позитивное влияние МК на когнитивную функцию, до сих пор точно не установлены. Окислительный стресс, по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе большинства причин деменции, в частности, развития БА и БП. Метаанализ, проведенный M. Schrag et al. (2013), показал значительное уменьшение общей антиоксидантной активности на фоне снижения уровня сМК у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой [31]. Эти результаты недавно были перепроверены и подтверждены. Так, снижение сМК наряду с другими сывороточными антиоксидантами, такими как  $\alpha$ - и  $\beta$ -каротин, ликотин, лютеин и витамины А, С и Е, способствует увеличению окислительного стресса у лиц с БА и другими когнитивными отклонениями [26].

Следует отметить, что у пациентов с БП окислительный стресс, вызванный, например, хроническим воздействием токсинов окружающей среды, низким уровнем антиоксидантов в головном мозге или ферментов, поглощающих свободные радикалы, а также митохондриальной дисфункцией, является одной из ведущих причин нейродегенерации, которые нарушают взаимодействие множества нейронных цепей и путей [1].

Согласно данным нескольких исследований, антиоксидантные эффекты сМК сходны с таковыми аскорбата — широко известного антиоксиданта. Уратам присущи следующие антиоксидантные эффекты: МК действует как прямой

поглотитель кислорода и гидропероксидных радикалов, синглетного кислорода, гем-содержащих оксидантов и способствует образованию стабильных комплексов с ионами железа [40]. Следовательно, можно сделать вывод, что меньшие концентрации сМК могут быть ассоциированы со сниженной защитой организма от окислительного стресса, что гипотетически повышает риск развития когнитивной дисфункции. Некоторые авторы обнаружили линейную корреляцию между уровнями сМК и МК в спинномозговой жидкости (СМЖ) ( $r=0,669$ ;  $p=0,001$ ), а также связь между нарушением гематоэнцефалического барьера с более высокими показателями МК в СМЖ ( $p=0,028$ ), что поддерживает гипотезу о влиянии МК на мозг и когнитивную функцию [5]. Интересно, что обратная связь между уровнями МК и развитием БА и БП была подтверждена посмертно при гистопатологическом анализе корковой и стриарной тканей, подтверждая теорию нейропротективного действия МК [5].

Тем не менее, некоторые исследователи предположили, что МК способна оказывать обратное прооксидантное действие, и эта противоположная активность может зависеть от химической микро-среды. На самом деле, МК может как уменьшать окисление нативных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), так и увеличивать окисление частиц ЛПНП, которые уже окислены, в зависимости от наличия переходных металлов [34].

МК и взаимодействие с  $\beta$ -амилоидом

Нейротоксическое влияние МК может быть опосредовано путем усиления  $\beta$ -амилоидных эффектов, связанных с БА. В экспериментальных моделях некоторые авторы обнаружили, что инкубация клеток с МК в дозе 40  $\mu$ М значительно уменьшала жизнеспособность этих клеток, увеличивала индуцированный амилоидом проапоптотический эффект и  $\beta$ PPAR $\beta$ / $\delta$ -экспрессию [10].

Однако другие исследователи обнаружили, что более высокие уровни МК снижают неблагоприятные эффекты амилоида  $\beta$ 1-42 — биомаркера когнитивных функций, находящегося в СМЖ, и клинически подтвердили это улучшение, используя данные MMSE и оценочной шкалы когнитивных функций болезни Альцгеймера (ADAS-cog) в течение периода наблюдения 2,9 года [43]. В целом полученная информация указывает на то, что между МК и  $\beta$ -амилоидом существует тесная связь. Тем не менее, точная роль МК в трансформации амилоидных отложений и гистологических аспектах БА далеко не полностью расшифрована.

Воспаление, эндотелиальная дисфункция и повреждение сосудов

Еще одна точка соприкосновения между БА и когнитивной системой, особенно у пациентов с сосудистой деменцией, может быть представлена сосудистым повреждением. Было задокументировано, что повышенные уровни сМК связаны с усилением воспалительного ответа на окислительный стресс, эндотелиальной дисфункцией, сосудистым повреждением и патологическим ремоделированием сосудов, что, вероятно, объясняет увеличение риска развития сосудистой деменции у некоторых пациентов с гиперурикемией [36].

| Таблица. Когортные исследования, посвященные оценке связи между МК и риском развития деменции |                         |                                                       |              |                          |                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Источник литературы                                                                           | Тип исследования        | n                                                     | Длительность | Подтип деменции          | Основные результаты                                                                                                                                              |
| Euser et al., 2009 [12]                                                                       | Проспективное           | 7983 пациента                                         | 11 лет       | БА                       | Снижение риска развития деменции на фоне более высокого уровня сМК (ОР 0,89; 95% ДИ 0,80-0,99; $p=0,030$ )                                                       |
| Verhaaren et al., 2013 [38]                                                                   | Кросс-секционный анализ | 814 пациентов                                         | Не оценивали | БА                       | Значительная связь между гиперурикемией и худшими когнитивными способностями: z-балл разницы -0,28 (-0,48; -0,08)                                                |
| Hong et al., 2015 [15]                                                                        | Проспективное           | 28 769 пациентов с подагрой и 114 742 группы контроля | 6 лет        | БА и сосудистая деменция | Более низкий риск развития БА (ОР 0,77; 95% ДИ 0,72-0,83; $p<0,001$ ) и сосудистой деменции (ОР 0,76; 95% ДИ 0,65-0,88; $p<0,001$ ) у пациентов с гиперурикемией |
| Lu et al., 2016 [25]                                                                          | Проспективное           | 59 224 пациента с подагрой и 1942 группы контроля     | 5 лет        | БА                       | Более высокий риск развития деменции у пациентов с подагрой (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66-0,87) при многофакторном и 0,71 (95% ДИ 0,62-0,80) при однофакторном анализе   |
| Gao et al., 2016 [14]                                                                         | Проспективное           | 90 214 пациентов                                      | 34 года      | БП                       | Более низкий риск развития БП у мужчин с более высокими значениями сМК (ОР 0,63; 95% ДИ 0,35-1,10; $p=0,049$ )                                                   |
| Latourte et al., 2018 [20]                                                                    | Проспективное           | 1598 пациентов                                        | 10,1 года    | Сосудистая деменция      | Значительный риск развития сосудистой или смешанной деменции у пациентов с более высокими показателями сМК (ОР 3,66; 95% ДИ 1,29-10,41; $p=0,015$ )              |
| Liu et al., 2017 [24]                                                                         | Проспективное           | 2012 пациентов                                        | 2 года       | ЛКН                      | Снижение риска ЛКН с повышением уровня сМК (ОР 1,65; 95% ДИ 1,12-2,43) и 1,92 (95% ДИ 1,02-3,35) для высоких квартилей у мужчин и женщин соответственно          |

Воспаление может выступать важным связующим звеном между гиперурикемией и риском возникновения сосудистой деменции. Некоторые исследования действительно обнаружили положительную корреляцию между более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ), содержанием интерлейкина (ИЛ)-6 и сМК, между маркерами воспаления и гиперинтенсивностью белого вещества на МРТ ( $p < 0,01$ ), меньшим объемом серого вещества ( $p = 0,001$ ) и гиппокампа ( $p = 0,01$ ) [19]. Они являются косвенными маркерами атрофии мозга, подтверждая гипотезу о тесной взаимосвязи между повышенными уровнями сМК, воспалением и сосудистой деменцией [19, 30]. Однако прямая корреляция между гиперурикемией, воспалением и когнитивной дисфункцией была продемонстрирована только недавно. Обнаружено, что снижение МК-связанного воспаления гиппокампа, полученного путем ингибирования сигнальных путей ядерного фактора (NF)- $\kappa$ B, связано с улучшением когнитивной функции у крыс, и что нокаутированные особи таким образом защищены от когнитивных нарушений. Исследователи также выявили значительное увеличение глиоза гиппокампа, ассоциированного с уровнями сМК как у людей, так и у крыс, но они не учитывали корреляцию между воспалением и когнитивной дисфункцией у человека [32].

#### Диета, МК и деменция

Диета играет одну из ведущих ролей в возникновении деменции. В недавнем обширном систематическом обзоре V. Solfrizzi et al. (2017) доказали, что диетические модели и синергетическое действие нутриентов, а не отдельных питательных веществ или продуктов, определяют риск развития деменции и ее более быстрого клинического течения [35]. Приверженность средиземноморской диете или диетическому подходу к лечению артериальной гипертензии (DASH) тесно ассоциируется со сниженным риском возникновения и прогрессирования деменции [35]. Интересно, что оба режима питания предполагают высокое потребление фруктов и овощей и коррелируют со снижением как уровня МК, так и риска развития гиперурикемии [35].

Данные мероприятия, по-видимому, противоречат предположению, что МК оказывает антидементное действие. Это значительно затрудняет понимание корреляции между диетой, МК и когнитивной функцией. Гиперурикемия классически связана с приемом продуктов, богатых пуринами, которые содержатся в большом количестве в белках. Однако V. Solfrizzi et al. (2017) подчеркнули, что потребление продуктов с высоким содержанием белка не ассоциируется с риском развития деменции.

Вместо этого они указали, что насыщенные жирные кислоты, то есть жиры животного происхождения, коррелируют с деменцией и ее прогрессированием [35]. С другой стороны, некоторые исследования, проведенные в популяциях азиатского происхождения, продемонстрировали, что риск развития гиперурикемии, по-видимому, не связан с диетическим потреблением мяса, а зависит от низкого уровня потребления фруктов и овощей, высокого потребления морепродуктов и нездорового режима питания [23].

Таким образом, МК может представлять собой сложный медиатор рациона питания, а не изолированное питательное вещество, влияющее на когнитивные функции. МК нередко находится на перекрестке между диетой и физиопатологией развития деменции, и в некоторых случаях просто является метаболическим маркером комплексного феномена, а не активным посредником, определяющим прогрессирование заболевания. Интересно, что результаты проспективного популяционного исследования сосудистой системы у пожилых людей RIVUS при участии 850 шведских пациентов в возрасте 70 лет показали, что МК нельзя назвать независимым медиатором эндотелиальной функции, поскольку она подвержена влиянию типа конституции и гормонального фона [37]. Эффект МК на когнитивную функцию также следует интерпретировать в свете этих концепций.

Кроме того, у пожилых пациентов с незначительными когнитивными нарушениями или деменцией именно недостаточность питания часто является проблемой, предопределяющей отдаленные неблагоприятные результаты [6]. Так называемая анорексия старения, возникающая из-за возрастных перестроек желудочно-кишечного тракта и гормональной регуляции аппетита, — важный механизм, приводящий к недостаточности питания [18]. С этим состоянием ассоциирован низкий уровень сМК. Гипоурикемия считается общепризнанным маркером неполноценного питания, особенно у пациентов, подвергающихся хроническому гемодиализу [3]. Таким образом, предлагаемая связь между низким содержанием сМК и худшей когнитивной функцией, поддерживаемая большинством вышеупомянутых исследований, может отражать наличие недостаточного питания.

Деменция, особенно на поздних стадиях, является подтвержденным фактором риска развития недостаточного питания. Кроме того, существуют данные по поводу того, что наличие истощения у пожилых людей может влиять на появление когнитивных нарушений, деменции и ускорять ее клиническое течение [28]. Будущие исследования

по изучению корреляции между МК и когнитивной функцией также должны включать скрининг питания и оценку наличия недостаточности питания в их дизайне, чтобы четко определить, возможна ли обратная связь между сМК и когнитивной функцией в пожилом возрасте, опосредованная недоеданием/нарушениям питания.

#### Ограничения исследований и связанная с ними противоречивость данных

Существуют некоторые ограничения, которые могут частично объяснить противоречивость доказательств относительно корреляции между МК и когнитивной функцией, в частности, дуалистического нейропротективного или нейротоксического действия МК.

В нескольких метаанализах сообщается о значительной гетерогенности проведенных исследований, не позволяющей сделать окончательные выводы. Кроме того, большинство из них кросс-секционные, с дизайном «случай — контроль» или посвящены анализу непосредственной, немедленной связи между МК и когнитивной функцией, без специфического лонгитудинального наблюдения [22]. Больше информации можно получить при помощи популяционных исследований с проспективным дизайном, направленным на оценку пациентов без деменции на исходном уровне для анализа влияния различных концентраций МК на когнитивную функцию, где тенденция нейропротекции вырисовывается при длительном наблюдении [17].

Дополнительным ограничением является то, что диагноз деменции в рамках исследований часто оценивался с использованием критериев МКБ-9-СМ и не основывался на стандартизированных клинических и визуализационных данных (например, МРТ). Критерии МКБ-9-СМ ограничены опытом врача, а иногда дают только общее определение деменции или снижения когнитивных способностей без конкретного описания подтипа патологии. Возможно, это очень важный источник предвзятости, учитывая, что деменция часто не диагностируется, когда пациенты оцениваются врачами не гериатрической или неврологической специальности. В немногих исследованиях изучали когнитивную функцию с использованием стандартизированных шкал (например, MMSE).

Также представлено мало информации о потенциальном влиянии сопутствующих заболеваний (таких как метаболический синдром, артериальная гипертензия, почечная недостаточность) в отношении сМК и, следовательно, когнитивной функции. Учитывая сложное и тесное взаимодействие между когнитивной функцией, физическим статусом и коморбидными состояниями, было бы интересно изучить специфическое влияние типа питания, например с высоким содержанием МК, у пациентов с различными формами деменции.

Следует отметить, что текущее исследование CORPADIS-2015 (2015) при участии испанских пациентов с БП посвящено оценке глобальных аспектов, включая коморбидность, биомаркеры и их влияние на когнитивную систему. Его завершение, которое ожидается примерно в мае 2022 г., обеспечит получение важной информации о естественном анамнезе и специфических аспектах этого заболевания [29].

#### Выводы

Таким образом, корреляция между сМК и сохранным когнитивным здоровьем остается дискуссионным вопросом. Хотя имеющиеся данные подтверждают гипотезу нейропротективного влияния МК на когнитивную функцию у лиц с БА и БП, а также токсического эффекта у пациентов с сосудистой деменцией, некоторые исследования подрывают эту уверенность. Большинство причин конфликта между результатами обусловлены гетерогенностью полученных данных и небольшим количеством перспективных работ.

Будущие исследования должны быть направлены на оценку различных уровней сМК и их связи с функцией мозга в долговременной перспективе, поскольку наиболее важные эффекты наблюдаются при лонгитудинальном наблюдении. Другие направления исследований в будущем могли бы включать оценку последствий снижения уровня уратов при помощи лечения и потенциальное влияние сопутствующих заболеваний на когнитивную функцию.

#### Литература

- Anderson G., Maes M. Neurodegeneration in Parkinson's disease: Interactions of oxidative stress, tryptophan catabolites and depression with mitochondria and sirtuins // *Mol Neurobiol.* — 2014. — Vol. 49. — P. 771-783; doi: 10.1007/s12035-013-8554-z.
- Annamaki T., Pohja M., Parvainen T. et al. Uric acid and cognition in Parkinson's disease: A follow-up study // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2011. — Vol. 17. — P. 333-337.
- Beberashvili I., Sinuani I., Azar A. et al. Serum uric acid as a clinically useful nutritional marker and predictor of outcome in maintenance hemodialysis patients // *Nutrition.* — 2015. — Vol. 31. — P. 138-147; doi: 10.1016/j.nut.2014.06.012
- Bell S., Kolobova I., Crapper L., Ernst C. Lesch-Nyhan Syndrome: Models, Theories, and Therapies // *Mol Syndromol.* — 2016. — Vol. 7. — P. 302-311. doi: 10.1159/000449296
- Bowman G.L., Shannon J., Frei B. et al. Uric acid as a CNS antioxidant // *J Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 19. — P. 1331-1336; doi: 10.3233/JAD-2010-1330.
- Cederholm T., Nouvenne A., Ticinesi A. et al. The role of malnutrition in older persons with mobility limitations // *Curr Pharm Des.* — 2014. — Vol. 20. — P. 3173-3177.
- Chang C.C., Wu C.H., Liu L.K. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study // *Sci Rep.* — 2018. — Vol. 8. — P. 5234; doi: 10.1038/s41598-018-22997-0
- Chen X., Guo X., Huang R. et al. Serum uric acid levels in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis // *PLoS ONE.* — 2014. — Vol. 9. — P. 94084; doi: 10.1371/journal.pone.0094084.
- Dalbeth N., Merriman T.R., Stamp L.K. Gout // *Lancet.* — 2016. — Vol. 388. — P. 2039-2052; https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9.
- Desideri G., Gentile R., Antonosante A. et al. Uric Acid Amplifies A-Amyloid Effects Involved in the Cognitive Dysfunction/Dementia: Evidence From an Experimental Model In Vitro // *J Cell Physiol.* — 2017. — Vol. 232. — P. 1069-1078; doi: 10.1002/jcp.25509.
- Du N., Xu D., Hou X. et al. Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk // *Mol Neurobiol.* — 2016. — Vol. 53. — P. 2594-2599.
- Euser S.M., Hofman A., Westendorp R.G., Breteler M.M. Serum uric acid and cognitive function and dementia // *Brain.* — 2009. — Vol. 132. — P. 377-382; doi: 10.1093/brain/awn316.
- Euser S.M., Irizarry M.C., Raman, R. et al. Plasma urate and progression of mild cognitive impairment // *Neurodegener Dis.* — 2009. — Vol. 6. — P. 23-28; doi: 10.1159/000170883.
- Gao X., O'Reilly E.J., Schwarzschild M.A., Ascherio A. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women // *Neurology.* — 2016. — Vol. 86. — P. 520-526; doi: 10.1212/WNL.0000000000002351.
- Hong J.Y., Lan T.Y., Tang G.J. et al. Gout and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study // *Arthritis Res Ther.* — 2015. — Vol. 17. — P. 139.
- Huang X., Ng S.Y., Chia N.S. et al. Serum uric acid level and its association with motor subtypes and non-motor symptoms in early Parkinson's disease: PALS study // *Parkinsonism Relat Disord.* — 2018. — Vol. 55. — P. 50-54; doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.05.010.

Полный список литературы, включающий 43 пункта, находится в редакции

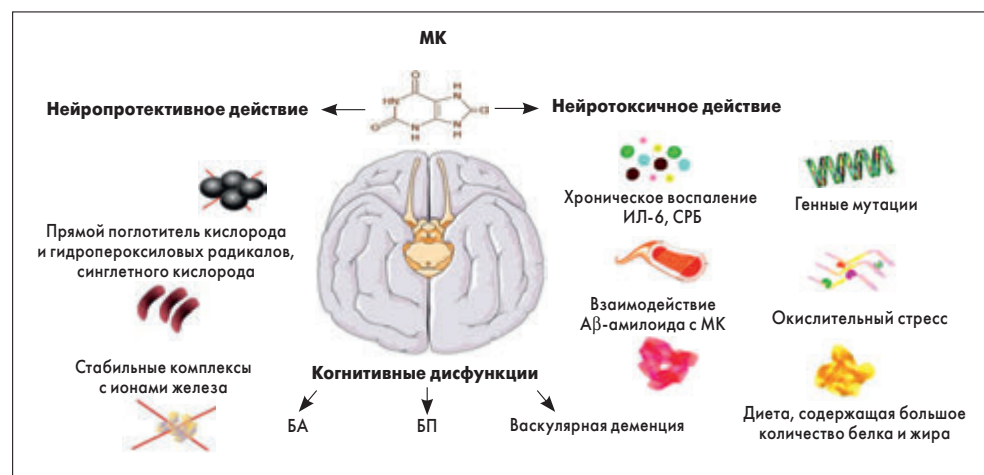


Рисунок. Основные механизмы участия МК в физиопатологии различных видов деменции

  
**СІМПОНІ®**  
Голімумаб

# СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло<sup>1</sup>
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА<sup>1</sup>
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо<sup>2</sup>

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:  
04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;  
Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

## Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

**Склад:** діюча речовина: голімумаб; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.  
**Фармакотерапевтична група:** Інгібітори фактору некрозу пухлини альфа (ФНП-α). Код АТХ L04A806.  
**Показання.** Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:  
• лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПРІ, в тому числі метотрексатом;  
• лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.  
Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.  
Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПРІ. СІМПОНІ® зменшує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтверджене і симетричне ураження більшої частини суглобів, а також покращує фізичне функціонування.  
Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартритичний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартритичного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Аксильний спонділоїт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксильного спонділоїту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. Аксильний спонділоїт без рентгенологічного підтвердження. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксильного спонділоїту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.  
Виражований коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-MP) або азатиоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.  
**Протипоказання.** Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші гострі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).  
**Спосіб застосування та дози.** Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, аксильний спонділоїт або аксильний спонділоїт без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Виражований коліт: Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. Поліартритичний ювенільний ідіопатичний артрит.

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. Спосіб застосування. Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.  
**Дітям.** СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартритичного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.  
**Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень інфекцій верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонія, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), дріжджіємієнічні порушення, лімфому, реактивцію вірусу гепатиту В (HBV), загальну серйозну недостатність, аутоімунні процеси (включаючи синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), засухлість та лейкемію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.  
**Термін придатності.** 2 роки.  
**Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № ІА/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затвердив МОЗ України 04.04.2019 року.

# Біологічна терапія в період пандемії COVID-19: припинити чи продовжити?

**Пандемія COVID-19 стала глобальним викликом для особливо вразливих категорій населення із хронічними захворюваннями, зокрема ревматичними. Виникло серйозне занепокоєння щодо застосування протизапальних та біологічних хворобомодифікувальних препаратів (ХМП), які допомагають підтримувати ремісію, але потенційно можуть обтяжувати перебіг інфекції. Пацієнтів насамперед цікавить, чи підвищується ризик інфікування та тяжкого перебігу COVID-19, а також чи потрібно їм припинити терапію біологічними засобами?**

На ці запитання впродовж останніх місяців намагаються відповісти провідні профільні асоціації світу. Європейська протиревматична ліга (EULAR) та Європейське товариство педіатричної ревматології (PRES) нещодавно опублікували попередні рекомендації, в яких пропонують пацієнтам обговорити зміни в лікуванні зі своїми ревматологами. Американська колегія ревматології (ACR) та Національний інститут вдосконалення клінічної практики Великої Британії (NICE) вважають, що слід тимчасово припинити терапію біологічними ХМП, якщо захворювання COVID-19 підтверджене або під підозрою. Зазначені рекомендації здебільшого базуються на експертній думці, оскільки епідеміологічна інформація щодо ризиків, пов'язаних із терапією ревматичних хвороб у контексті COVID-19, є дуже обмеженою.

## Популяційні дослідження

За повідомленнями з Італії, не було виявлено підвищеного ризику захворіти на COVID-19 в когорті 320 дорослих пацієнтів ревматологічного профілю та 123 осіб із патологіями сполучної тканини (Monti et al., 2020; Favalli et al., 2020). На базі третинного спеціалізованого центру в Іспанії науковці вивчали захворюваність на COVID-19, а також особливості перебігу інфекції серед 959 дорослих та дітей із ревматичними хворобами, які отримували терапію різними ХМП (Michelen et al., 2020). Наразі це найбільше дослідження, присвячене питанню безпеки протиревматичної терапії під час епідемії. Так, у проаналізованій когорті було зареєстровано 11 підтверджених випадків інфікування SARS-CoV-2 з-поміж дорослих і жодного — серед дітей. Захворюваність у цих пацієнтів була майже такою самою, як у загальній популяції — 0,48 та 0,58% відповідно. Автори дійшли висновку, що дорослі та діти, які лікуються біологічними препаратами, не мають підвищеного ризику захворіти на COVID-19 або тяжкого перебігу інфекції порівняно із загальною популяцією.

## Рекомендації ACR

У квітні були опубліковані рекомендації ACR для лікарів стосовно ведення дорослих ревматологічних пацієнтів під час епідемії COVID-19 (Mikuls et al., 2020). Експерти зазначили, що біологічні препарати та інгібітори янус-кінази (JAK) асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку серйозних інфекцій порівняно із традиційними (синтетичними) ХМП за даними низки клінічних досліджень. Проте більшість повідомлень стосувалася ризику бактеріальних та опортуністичних інфекцій. Менше уваги приділялося вірусним і, зокрема, респіраторним вірусним інфекціям. Єдине, що було доведено, — це підвищення вірогідності виникнення оперізуюального герпесу на тлі лікування інгібіторами JAK.

Дослідження, які проводили переважно за участю хворих на ревматоїдний артрит, показали, що зниження дози або припинення терапії біологічними препаратами та інгібіторами JAK призводило до загострення ревматичної патології у більшості випадків. Це важливо, оскільки фонове запалення чи активність захворювання розглядали також як фактори ризику інфекції, який надалі може зростати ще більше внаслідок «рятівного» лікування глюкокортикоїдами. Хоча біологічна терапія підвищує частоту госпіталізацій через серйозні інфекційні ускладнення, принаймні в одному когортному дослідженні в осіб із ревматоїдним артритом ризик розвитку сепсису та летального наслідку був суттєво нижчим, якщо на момент появи інфекції пацієнти отримували біологічні препарати порівняно з тими, хто лікувався синтетичними ХМП.

Ці дані лягли в основу рекомендації продовжувати терапію імуносупресорами, як-от такролімус, циклоспорин А, мікофенолату мофетил або азатіоприн, біологічними препаратами та інгібіторами JAK у пацієнтів зі стабільним перебігом ревматичних захворювань за відсутності підозри на COVID-19 чи явної загрози інфікування вірусом SARS-CoV-2. Для осіб із запальними артритами, в яких оптимальна терапія синтетичними ХМП

виявилася неефективною, або тих, хто застосовував інгібітор IL-6 і стикнувся з нестачею медикаменту (ці препарати наразі використовуються поза показаннями для терапії тяжких випадків COVID-19 — прим. ред.), робоча група рекомендує розглянути можливість призначення біологічних засобів, хоча лишається невизначеність щодо безпеки інгібіторів JAK у такій ситуації.

З огляду на відсутність доказів безпеки, робоча група ACR вважає, що слід тимчасово припинити терапію всіма біологічними препаратами, імуносупресорами та інгібіторами JAK у випадках документованого або підозрюваного COVID-19, а також у пацієнтів, які мали підтверджений контакт з інфікованими особами. Щодо тривалості перерви в лікуванні чітких рекомендацій надано не було через брак даних. В окремих випадках можна продовжити терапію інгібітором IL-6 у хворих з інфекцією SARS-CoV-2 або тих, хто контактував з інфікованими особами, хоча повного консенсусу в цьому питанні не досягнуто. Рішення щодо продовження чи відміни інгібіторів IL-6 варто приймати з урахуванням думки пацієнта; доцільно вивчити це питання в межах клінічних досліджень.

## Рекомендації NICE та BSR

У настановах NICE (2020) та рекомендаціях Британського товариства ревматологів (BSR, 2020) розглянуто особливості діагностики та лікування деяких аутоімунних і запальних захворювань сполучної тканини в умовах пандемії COVID-19. Враховано ризики, пов'язані з використанням імуносупресорів та препаратів базисної терапії. Рекомендовано обговорювати з кожним пацієнтом потенційні переваги лікування ревматичного захворювання порівняно з вірогідним ризиком інфікування і тяжкого перебігу інфекції через вплив ліків з імуносупресивною дією. Слід розглянути можливість внесення змін у терапевтичний режим (дози, шлях і частота введення), які могли б зменшити кількість візитів або час перебування в лікувальному закладі під час пандемії, а також навчання пацієнтів проводити лікування в домашніх умовах. За потреби розпочати терапію ХМП доцільно віддавати перевагу засобам із коротшим періодом напіввиведення. Наприклад, якщо прийнято за показаннями, варто обирати сульфасалазин та/або гідроксихлорохін замість метотрексату і лефлуноміду.

Стосовно біологічної терапії, британські експерти зауважують, що ризик інфекційних ускладнень максимальний у перші 4-6 місяців після її початку. Необхідно переконатися, що пацієнт дійсно потребує такого лікування через високу активність захворювання, усвідомлює і приймає ризики. В іншому ж разі BSR рекомендує відтермінувати початок біологічної терапії на 2-3 місяці. Серед біологічних препаратів доцільно обирати ті, що мають найкоротший період напіввиведення (наприклад, етанерцепт, інгібітори JAK). Також слід розглянути можливість переведення із внутрішньовенної терапії на підшкірні ін'єкції, а для пацієнтів, які лікуються інфліксимабом, рекомендовано перейти на альтернативний інгібітор фактора некрозу пухлин (TNF-α) із підшкірним шляхом введення. Доцільним може виявитися скорочення підтримувального лікування ритуксимабом до однієї лише пульс-терапії або збільшення проміжків між введеннями препарату.

Щодо лікування ревматичних захворювань у пацієнтів із підозрюваним або встановленим COVID-19, надані наступні рекомендації:

- слід продовжувати терапію гідроксихлорохіном та сульфасалазином;
- не варто раптово припиняти лікування преднізолоном;
- потрібно продовжувати застосовувати ін'єкції кортикостероїдів, лише якщо у пацієнта висока активність захворювання і немає альтернативи;
- варто тимчасово припинити терапію іншими протиревматичними засобами, що змінюють перебіг захворювання, інгібіторами JAK та біологічними препаратами.

## Думка дерматологів

Оскільки біологічні препарати використовують також для лікування псоріазу і псоріатичного артриту, до дискусії долучилися експерти-дерматологи. В березневому випуску *Journal of Dermatological Treatment* (2020) A. Bashyam і S. Feldman визнають, що наразі немає специфічних даних про особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів, які отримують біологічну терапію. Хоча інструкції до препаратів містять протипоказання до застосування у випадку активних інфекцій, це не означає необхідність припиняти терапію через потенційний ризик інфікування. Крім того, немає конкретних доказів підвищення ризику інфікування при лікуванні інгібіторами TNF-α. Під час спалахів сезонного грипу та, зокрема, типу H1N1 пацієнти, які отримували препарати анти-TNF, мали такий самий ризик заразитися, як і в загальній популяції.

Пневмонія при COVID-19 характеризується надмірною імунною відповіддю (так званий цитокиновий шторм), що супроводжується підвищенням рівня TNF-α. Гіпотетично, інгібітори TNF-α можуть навіть полегшувати перебіг COVID-19, як впливає з даних, що були отримані під час спалахів близькосхідного респіраторного синдрому 2003 р. Ураження легень при COVID-19 принаймні частково пояснюється імунною відповіддю на вірус, тому не слід виключати, що модуляція запалення може мати протекторний вплив.

Підводячи підсумки, автори зазначили, що не варто відмінити біологічну терапію у більшості пацієнтів лише через потенційний ризик інфікування. Рішення слід приймати на підставі доказів, а не під страхом, і доки напевно невідомо, чи підвищують біологічні препарати ризик інфікування або тяжкого перебігу COVID-19, підстав для превентивного припинення лікування цими ефективними засобами немає.

Схожий коментар опублікований в журналі Американської академії дерматології (AAD), відповідно до якого невідомо, чи роблять біологічні препарати пацієнтів більш сприйнятливими до коронавірусу, але за даними опорних клінічних досліджень при псоріазі в докоронавірусну еру, частота респіраторних інфекцій була зіставною у групах біологічної терапії та плацебо. З іншого боку, при відновленні біологічної терапії після перерви можна не отримати відповіді, та організм навіть може виробити антитіла проти препарату. Всі ці фактори необхідно враховувати, приймаючи разом із пацієнтом рішення про припинення чи продовження лікування (Lebwohl et al., 2020).

## Голімуаб та інфекції: про що попереджає інструкція

Компанія «Янссен» — один із провідних розробників біологічних засобів. В Україні представлені такі продукти компанії, як Стелара® (устекінумаб), Сімпоні® (голімумаб) та Ремікейд® (інфліксимаб). В інструкціях для медичного застосування зазначених препаратів враховано небезпеку, пов'язану з інфекціями.

Так, відповідно до інструкції для медичного застосування Сімпоні®, препарат протипоказаний при туберкульозі в активній формі або інших тяжких інфекціях, таких як сепсис та опортуністичні інфекції, а також помірній або тяжкій серцевій недостатності класу III/IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). На додачу, пацієнтів потрібно ретельно обстежувати на інфекції, включно з туберкульозом, до, під час та після лікування препаратом. Оскільки виведення голімумабу може тривати до п'ятих місяців, моніторинг необхідно продовжувати протягом цього періоду. Подальше лікування Сімпоні® потрібно зупинити у разі розвитку серйозної інфекції або сепсису.

## Висновки

З огляду на відсутність доказів шкідливого впливу та потенційну загрозу втрати ремісії ревматичних захворювань, припинити терапію голімумабом чи іншими біологічними препаратами за відсутності у пацієнта ознак інфекції не варто. Хворим, які отримують біологічну терапію, слід ретельно дотримуватися заходів профілактики інфікування, як-от носіння індивідуальних засобів захисту, соціальна дистанція, часте миття рук, використання дезінфекторів, скорочення візитів до медзакладів.

Підготував **Сергій Романюк**

СР-166253

# АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

## Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби<sup>1</sup>
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обмін<sup>2</sup>
- Ефективна нефропротекція<sup>3</sup>



2 крок

## Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4 мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі<sup>5</sup>
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи<sup>4</sup>
- Органопротективна дія<sup>6</sup>



1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect of telmisartan on Renal Outcomes. // Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011:1-17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. – Vol. 12 (5). – P. 463-467. \*Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006;60,3:315-320.

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. Показання. Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. Спосіб застосування та дози. Лікування есенціальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза стано-

вить 40 мг на добу. У разі якщо бананий артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. Побічні реакції. Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівняна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. Спосіб застосування. Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. Виробник. ЛАБОРАТОРІОС ЛІОНСА, С.А. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Авда, Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкамно, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

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

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

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

Тел.: +38 (044) 277-62-07

**xantis**  
pharma

# Артеріальна гіпертензія: складні запитання — прості відповіді

**Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань (ССЗ). За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ України, понад 12 млн пацієнтів у нашій країні мають підтверджену АГ. Як відомо, ця патологія є одним із потужних факторів ризику розвитку таких захворювань, як інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцева та ниркова недостатність та інші ускладнень, тому дослідження нових підходів до терапії надзвичайно актуальне. У межах вебінару, що відбувся у травні цього року, відповіді на складні запитання щодо діагностики, тактики лікування ССЗ, зокрема АГ, та дій лікаря і пацієнта в сучасних реаліях в умовах пандемії дала наукова керівниця відділення гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професорка Лариса Анатоліївна Міщенко.**

Доповідачка детально розглянула особливості діагностичних алгоритмів та терапевтичної стратегії резистентної АГ. Варто зауважити, що визначення цього клінічного стану дещо змінилося. Так, за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESH/ESC, 2018), резистентною вважають АГ, при якій на тлі застосування оптимальних доз антигіпертензивних препаратів, до яких належать інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) в комбінації з антагоністами кальцію (АК) та тiazидними/тиазидоподібними діуретиками, систолічний (САТ) та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) перевищує цільові рівні (140/90 мм рт. ст.). Зокрема, неадекватний контроль АТ має бути підтверджений результатами добового або домашнього моніторингу, а також виключені причини псевдорезистентності та вторинної АГ.

## Акценти діагностичних алгоритмів резистентної АГ

Для виключення псевдорезистентності насамперед варто звернути увагу на дотримання всіх правил вимірювання АТ, зокрема, відповідність розміру манжетки. Адаже при застосуванні особою з ожирінням чи великим обхватом плеча надто малої показники АТ бувають значно вищими за реальні. Не менш важливий фактор — прихильність до терапії. Її можна визначити різними методами, як-то анкетування, підрахунок кількості таблеток та облік рецептів, аналіз концентрації препаратів у крові, сечі. Останній, хоча й найоб'єктивніший, потребує великих фінансових витрат, тож частіше використовують опитувальник Моріскі — Гріна (De la Siera et al., 2011).

У разі підтвердження резистентної АГ потрібно виключити причини, що можуть викликати вторинну АГ. Найчастіше це первинний альдостеронізм (5-15%), атеросклеротичне ураження судин, зокрема ниркових (1-10%), синдром обструктивного апное сну (СОАС) (5-10%) та хронічна хвороба нирок (ХХН) (2-10%). Найінформативнішим скринінговим тестом первинного альдостеронізму є визначення альдостерону-ренінового співвідношення. Для оцінки специфічних симптомів і скарг при СОАС застосовують спеціальні інструменти, найпоширенішим є епвортівська шкала денної сонливості (ESS). Золотий стандарт діагностики СОАС — полісомнографічне обстеження. 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).

Серед рідкісних причин розвитку вторинної резистентної АГ відзначають наступні захворювання: феохромоцитома, фібромускулярна дисплазія, коарктація аорти, синдром Кушинга, гіперпаратиреоїдизм (ESH/ESC, 2018).

Якщо у пацієнта виявлено первинну істинну резистентну АГ, окрім вищезгаданої потрібної комбінації антигіпертензивних засобів, необхідно розглянути варіанти посилення терапії. У настанові ESC/ESH (2018) за даних клінічних умов рекомендовано додати спіронолактон. У дослідженні PATHWAY-2 доведено, що спіронолактон ефективніше за біспролол і доксазозин знижує АТ за резистентної АГ (Williams et al., 2015). Проте Лариса Анатоліївна зазначила, що ці лікарські засоби не є єдині, що є в резерві.

У дослідженні, проведеному на базі відділення гіпертонічної хвороби Інституту кардіології імені М.Д. Стражеска, продемонстровано позитивний досвід застосування препарату моксонідин, особливо серед осіб із цукровим діабетом (ЦД), центральним ожирінням та вищим (у межах нормальних показників) рівнем метанефринів у добовій сечі (Міщенко та співавт., 2018).

Моксонідин — це селективний агоніст імідазолінових рецепторів 1-го типу. Він покращує вуглеводний обмін та чутливість тканин до інсуліну, а також знижує активність симпатичної нервової системи (СНС), що дуже важливо для пацієнтів із ЦД. Адаже це захворювання спричиняє активацію СНС та надалі — ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що не завжди матиме виразні клінічні ознаки симпатoadреналової активації, а лише локальну СНС на рівні серця або нирок.

На українському фармринку представлений препарат **Моксонідин Ксантіс** швейцарської компанії Xantis Pharma, щодо якого лекторка поділилася власним позитивним досвідом застосування.

## АГ і ЦД: як знизити ризик серцево-судинних ускладнень?

У 2019 р. ESC спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) у рекомендаціях з діабету, пре-діабету та ССЗ надали абсолютно нову інформацію, змінивши парадигму вибору цукрознижувальних засобів у пацієнтів із ЦД. Згідно з даними настановами, в основі вибору препарату терапевтичної тактики має бути оцінка ризику серцево-судинних (СС) ускладнень. Хворим із високим та дуже високим СС-ризиком доцільно розпочинати лікування з інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) чи агоністів рецепторів глікагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1), або ж обов'язково додавати ці препарати до вже призначеного метформіну. За даними досліджень, застосування інгібіторів НЗКТГ-2 та АР ГПП-1 дозволяє суттєво покращити СС-прогноз (Marso et al., 2016; Zinman et al., 2015).

Тож препарат якої групи слід обрати в тому чи іншому випадку? На це запитання було надано відповідь у консенсусі Американської діабетичної асоціації (ADA) та EASD (2019). Якщо переважають атеросклеротичні ССЗ, слід віддати перевагу АР ГПП-1. Якщо ж у пацієнта діагностовано серцеву недостатність чи ХХН — доцільно застосувати інгібітор НЗКТГ 2.

Лариса Анатоліївна наголосила, що вирішальну роль у попередженні СС-ускладнень відіграє ефективний контроль АТ та дисліпідемії. Відтак,

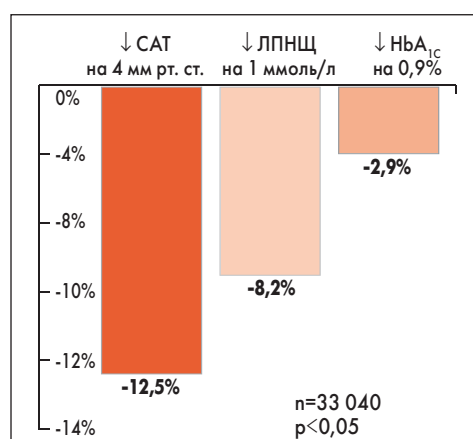


Рис. 1. Зниження 5-річного ризику СС-подій у пацієнтів із ЦД 2-го типу за допомогою різних підходів

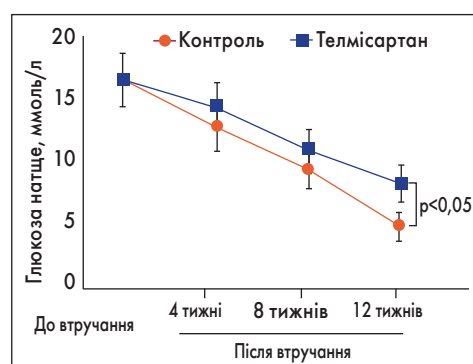


Рис. 3. Поліпшення показників вуглеводного обміну на тлі приймання телмісартану в пацієнтів з ІХС та ЦД

у дослідженні К.К. Ray et al. (2009) було продемонстровано, що зниження САТ на 4 мм рт. ст. зменшує ризик розвитку СС-подій на 12,5%, а ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на 1 ммоль/л — 8,2% (рис. 1).

Спікерка нагадала, що цільовий рівень САТ у пацієнтів з АГ та ЦД віком 18-65 років становить не вище за 130 мм рт. ст., але не нижче ніж 120 мм рт. ст., якщо хворий >65 років — 130-139 мм рт. ст. ДАТ має бути 70-79 мм рт. ст. у всіх вікових групах (ESH/ESC, 2018).

ЦД значно ускладнює досягнення контролю АТ. Близько 70% хворих на АГ та ЦД мають порушення добового ритму АТ. Нічна АГ асоційована з майже п'ятикратним зростанням ризику розвитку ССЗ (рис. 2) (Moysa et al., 2013).

Саме тому хворим на ЦД і АГ рекомендований добовий амбулаторний моніторинг показників АТ. У разі відсутності такої можливості доцільно призначити препарати, що діють протягом 24 год. Це може бути комбінація блокатора РААС із АК або тiazидним/тиазидоподібним діуретиком. Варто зауважити, що застосування двох блокаторів РААС, таких як іАПФ та БРА, не починають, тож обов'язково потрібно роз'яснити це пацієнтові, оскільки часто трапляються випадки самолікування та неконтрольованого додавання препаратів (ESH/ESC, 2018).

У дослідженні ONTARGET (2008) було доведено, що БРА телмісартан настільки ж ефективний, як і раміприл у запобіганні СС-ускладненням у пацієнтів групи високого СС-ризiku із ЦД. Телмісартан вирізняється з-поміж інших сартанів завдяки впливу на метаболічні процеси. Даний препарат є агоністом PPAR-γ-рецепторів, що дозволяє знизити рівень глюкози у крові хворого (Schupp et al., 2004).

На додачу, телмісартан покращує показники вуглеводного обміну в осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) та ЦД. За результатами клінічного випробування T. Chen et al. (2018), застосування телмісартану протягом 12 тижнів привело до достовірного зниження рівня глюкози та індексу НОМА, тобто зменшення виразності інсулінорезистентності.

За фармакокінетичними властивостями телмісартан відрізняється від інших БРА. Так, препарат має тривалий період напіввиведення,

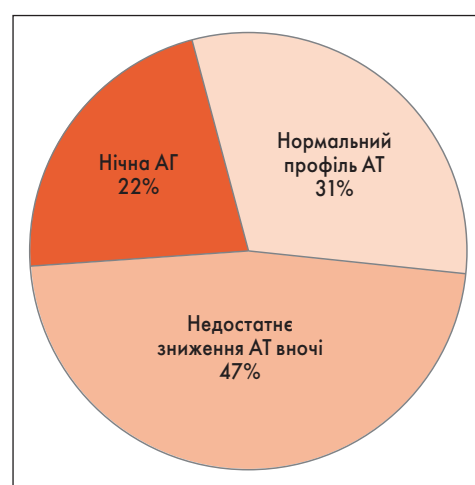
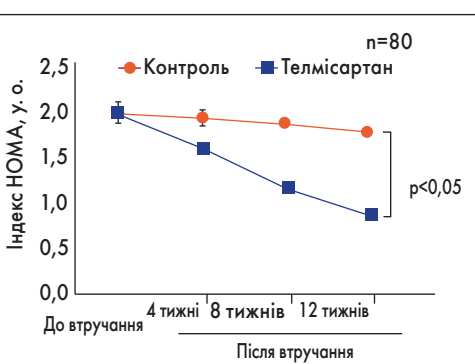


Рис. 2. Частка порушень нічного АТ в осіб із ЦД та АГ



Л.А. Міщенко

який становить приблизно 24 год. Ще однією перевагою є те, що телмісартан на 98% виводиться через печінку, що робить процес лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок та ХХН значно безпечнішим (Olin, 2002). На вітчизняному ринку привертають увагу лікарські засоби швейцарської компанії Xantis Pharma: **Телпрес** (діюча речовина — телмісартан) та комбінований препарат **Телпрес плюс** (діючі речовини — телмісартан і гідрохлоротіазид). Останній привабливий тим, що має широкий спектр дозувань.

## АГ та COVID-19: продовжувати чи відмінити блокатори РААС?

Професорка Л.А. Міщенко зауважила, що досі результати експериментальних досліджень ніколи не лягали в основу прийняття клінічних рішень, прокоментувавши поширену в медичних колах гіпотезу щодо необхідності відміни блокаторів РААС у пацієнтів з АГ через, нібито, вищий ризик інфікування COVID-19 або ж тяжчий перебіг хвороби. Лекторка наголосила на обов'язковому продовженні стандартного лікування, інакше можуть статися дестабілізація перебігу АГ та підвищення кількості СС-подій. На противагу цьому міфу наприкінці квітня було опубліковано перше ретроспективне дослідження китайських вчених, в якому взяли участь понад 1 тис осіб, госпіталізованих із приводу COVID-19. Аналіз результатів показав, що рівень летальності серед хворих, що приймали РААС, становив 3,7%, а в тих, хто не отримував подібного лікування, — 9,8%. З огляду на всі фактори, які можуть впливати на смертність, статистичні дані свідчать, що зниження відносного ризику смерті у пацієнтів із COVID-19, які отримували іАПФ/БРА, складає 58% (Zhang et al., 2020).

У квітні ESC опублікувало нові рекомендації з діагностики та лікування ССЗ у період пандемії COVID-19. Основні тези настанови щодо лікування АГ наступні:

- варто продовжувати лікування антигіпертензивними препаратами відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018);
- немає необхідності змінювати препарати або відмінити іАПФ/БРА через пандемію COVID-19;
- слід продовжувати вимірювання АТ вдома, якщо це можливо;
- за можливості варто обмежити відвідування медичних закладів у період пандемії COVID-19;
- доцільно використовувати відео- або телефонні консультації пацієнтів за потреби.

Не менш важливими є рекомендації для пацієнтів із ССЗ, госпіталізованих із приводу інфекції COVID-19:

1. Якщо відсутня гіпотензія або гостре ураження нирок, варто продовжувати лікування антигіпертензивними препаратами відповідно до рекомендацій ESC/ESH (2018).
2. Немає необхідності змінювати препарати або відмінити іАПФ/БРА через пандемію COVID-19.
3. Потрібно відслідковувати аритмії, які можуть бути частими у пацієнтів з АГ та іншими ССЗ.
4. Слід перевіряти рівень калію у плазмі, оскільки гіпокаліємія характерна для госпіталізованих хворих на COVID-19.
5. Парентеральне введення антигіпертензивних засобів може знадобитись у рідкісних випадках в осіб на інвазивній вентиляції легень.

Підготувала **Ольга Маковецька**



# Нові досягнення та перспективи розвитку вітчизняної інтервенційної аритмології

**Визначною подією для кардіологів, аритмологів, кардіохірургів, спеціалістів суміжного фаху стала XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Дні аритмології в Києві», яка відбулася наприкінці минулого року. Співорганізаторами цього щорічного заходу традиційно були Інститут серця МОЗ України та Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ).**

Учасників заходу привітав генеральний директор Інституту серця МОЗ України, завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НМАПО імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор **Борис Михайлович Тодуров**. Науковим модератором конференції був завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор **Олег Йосипович Жарінов**.

Відзнаку «Золотий стимулятор» Всеукраїнської асоціації фахівців з аритмології та електрофізіології серця за 2019 р. було урочисто вручено запрошеному гостю – професору Ягелонського університету (м. Краків, Польща) **Мареку Ястржебському** – одному з визнаних лідерів європейської аритмології. Протягом свого 23-річного досвіду в електрофізіології серця професор особисто провів понад 6 тис. аритмологічних процедур, 300 із них – з використанням новітнього методу фізіологічної кардіостимуляції (стимуляції пучка Гіса).

У своїй доповіді пан Марек розглянув питання диференціальної діагностики тахікардій із широкими комплексами QRS. Як відомо, електрокардіографічна (ЕКГ) діагностика даної патології дуже складна, оскільки не існує жодного специфічного методу чіткої диференціації шлуночкової тахікардії (ШТ).

Нещодавно професор Ястржебський запропонував метод оцінки вірогідності ШТ, що ґрунтується на бальній оцінці її семи ЕКГ-ознак, серед яких:

- початок комплексу QRS із домінувального зубця R (включно з монофазним R, RS або Rsr') у V<sub>1</sub>;
- тривалість зубця r >40 мс у V<sub>1</sub> або V<sub>2</sub>;
- зазубрений зубець S у V<sub>1</sub>;
- початок комплексу QRS із домінувального зубця R в aVR;
- тривалість пікової хвилі зубця R (RWPT) ≥50 мс у II відведенні;
- сутність комплексу RS (може бути QS, R, qR, Qr) у відведеннях V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>;
- атріовентрикулярна дисоціація (зокрема часткова).

Кожна з перших шести ознак оцінюється в 1 бал, а остання – у 2. Якщо загальна кількість балів ≥3, це свідчить на користь ШТ. Проте сума балів за цією методикою від 0 до 2 не виключає повністю наявності ШТ. У такому разі для підтвердження або спростування діагнозу ШТ доцільно застосувати електрофізіологічне дослідження.

Варто зауважити, що даний метод оцінки вірогідності ШТ за вказаними ЕКГ-ознаками дає можливість підтвердити ШТ у більшості пацієнтів. Це свідчить про його вищу точність діагностики порівняно з іншими окремими ЕКГ-критеріями ШТ.



**Керівник Одеського регіонального центру кардіохірургії, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 із курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету, д. мед. н. Юрій Іванович Карпенко** представив доповідь на тему «Стимуляція пучка Гіса: священний Грааль чи ящик Пандори?».

Найчастішим порушенням провідності в осіб із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) є блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), яка реєструється у 25-45% пацієнтів із фракцією викиду (ФВ) <35%. При цьому проведення імпульсу до міокарда лівого

шлуночка (ЛШ) по ЛНПГ або порушується, або повністю припиняється. В останньому випадку імпульс поширюється по кардіоміоцитах, що значно збільшує час його проведення до міокарда ЛШ.

Відомо, що БЛНПГ та ширина комплексу QRS є одними з вагомих факторів, які впливають на прогноз пацієнтів із СН. Так, за наявності БЛНПГ смертність у таких хворих зростає майже вдвічі (Baidasseroni et al., 2002). Також загальна летальність в осіб із СН у п'ять разів вища, якщо тривалість комплексу QRS >120 мс (Gotlib et al., 1999). Слід відмітити, що пізня активація і власне анатомічне розташування латерального папілярного м'яза є дуже важливим механізмом розвитку мітральної недостатності та прогресування СН загалом.



Кардіальна ресинхронізувальна терапія (КРТ) з імплантацією лівошлуночкового електрода у венозну систему серця є високоефективним методом терапії у хворих на СН зі зниженою ФВ та БЛНПГ, коли ширина комплексу QRS становить більш ніж 130-150 мс. Водночас від 20 до 40% таких пацієнтів є нонреспондерами, тобто не реагують на КРТ. Однією з можливих причин є те, що епікардіальна (зовнішня) стимуляція не забезпечує фізіологічної електричної та механічної активації лівого і правого шлуночків. Саме тому в сучасній аритмології все більшої актуальності набувають такі альтернативні технології стимуляції серця, як ендокардіальна лівошлуночкова стимуляція, стимуляція пучка Гіса (His-стимуляція) і селективна стимуляція пучка Гіса.

Основна перевага цих технологій полягає в найбільш фізіологічному розповсюдженні імпульсу по провідній системі серця.

Зокрема, результати однієї з експериментальних робіт, де порівнювали ефективність епі- та ендокардіальної стимуляції ЛШ, свідчать про кращу гемодинамічну відповідь ЛШ саме при проведенні останньої процедури (Derval et al., 2010). Також метааналіз 23 досліджень, в яких брали участь 400 пацієнтів, підтверджує дієвість ендокардіальної стимуляції ЛШ. При цьому в 2,6% випадків розвивалися транзиторні ішемічні атаки (ТІА), що пов'язано з наявністю стороннього тіла в магістральному артеріальному руслі (Gamble et al., 2018).

Професор розповів, що у клініці, яку він представляє, проведено ендокардіальну стимуляцію ЛШ 33 особам із ХСН, 28 із яких хворі на фібриляцію передсердь (ФП). Інколи доводиться виконувати торакотомію, щоб ввести електрод у верхівку ЛШ. Таким чином



електроди вводили дев'ятьом хворим, а 24 це вдалося зробити шляхом пункції міжшлуночкової та міжпередсердної перегородки.

Вперше у клінічній практиці His-стимуляцію було застосовано 2000 р. Також Ю.І. Карпенко і колеги виконали His-стимуляцію 12 пацієнтам із повною БЛНПГ. Технічно успішної стимуляції було досягнуто у восьми хворих, а нормалізації ширини комплексу QRS (116±12 мс) – у шести. При цьому ФВ збільшилася з 27±7 до 42±10%. Дуже важливою є правильна позиція електрода у ЛШ, адже має відбуватися безпосередньо стимуляція пучка Гіса або його ніжки, а не зони міокарда, близько розташованої до даних структур. Слід відмітити, що ускладненнями His-стимуляції можуть бути механічні блокади (атріовентрикулярна блокада, асистолія), дислокація електродів тощо.

За словами доповідача, нещодавно одеські колеги виконали першу селективну стимуляцію ЛНПГ у пацієнта віком 70 років із діагнозом ішемічної хвороби серця, постінфарктного кардіосклерозу (2007), стентуванням передньої міжшлуночкової гілки лівої та правої коронарних артерій, повною БЛНПГ, серцевою недостатністю (СН) ІІА стадії зі зниженою ФВ (25-33%), ІІ функціональним класом за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Цей хворий виявився гіперреспондером, оскільки після стимуляції ЛНПГ у нього різко збільшилася ФВ.

На основі власного досвіду фахівці з Одеського медичного університету сформували свій практичний підхід до КРТ, коли при БЛНПГ застосовують процедуру із His-стимуляції або прямої стимуляції ЛНПГ. При цьому проводять інтраопераційну оцінку електричної та механічної систоли ЛШ шляхом аналізу деформації (стрейн-рейта) міокарда за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ). Якщо ресинхронізації не вдається досягти, встановлюють ще один електрод через коронарний синус.

Окрім того, наявні дані досліджень, в яких доведено доцільність комбінації класичної КРТ і His-стимуляції, що дає можливість ефективніше підвищити ФВ і зменшити ширину комплексу QRS. Насамкінець Юрій Іванович зауважив, що методика His-стимуляції є дуже перспективною, але час покаже, як швидко в майбутньому буде змога досягти ідеальної ресинхронізації у пацієнтів із ХСН та повною БЛНПГ, а також має сподівання, що для цього не потрібно буде «відкривати ящик Пандори».





**Завідувач відділення ультразвукової, клініко-інструментальної діагностики та мініінвазивних втручань Інституту загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України, к. мед. н. Дмитро Євгенович Волков** поділився власним першим досвідом стимуляції пучка Гіса й імплантації ресинхронізувального кардіостимулятора у пацієнта із СН та блокадою правої ніжки пучка Гіса (БПНПГ). Основними скаргами у хворого були задишка при незначному фізичному навантаженні (ходьба по рівній місцевості до 50 м) та вологий кашель, що посилювався після сну з виділенням серозного харкотиння. Протягом декількох років пацієнт страждав на ФП. Упродовж останнього року стан погіршився (з'явилася задишка у спокої, набряк гомілок).

На ЕКГ зафіксовано ФП та повну БПНПГ. При проведенні ЕхоКГ звертала на себе увагу виразна дилатація правого шлуночка та ФВ ЛШ, що становила 43%.

Перед ресинхронізувальною терапією всім пацієнтам обов'язково виконують коронарорентрокулографію із метою виключення ішемії міокарда та оцінки діаметра вени для наступного оптимального вибору електрода. Найбільш фізіологічним методом стимуляції в осіб із БПНПГ є стимуляція пучка Гіса з корекцією цієї блокади.

З огляду на те, що хворі з БПНПГ погано відповідають на традиційну КРТ, Д.Є. Волков і колеги вирішили поєднати His-стимуляцію із традиційною КРТ. Після імплантації електрода в ЛШ у хворого було проведено картування електрично «пізньої» зони ПШ для визначення зони найкращого проведення збудження. Також у пацієнта виконали радіочастотну абляцію атріовентрикулярного сполучення для контролю ритму. Слід відмітити, що застосування His-оптимізованої КРТ у хворого сприяло зменшенню ширини комплексу QRS до 120 мс, а відтак, і виразності клінічної симптоматики та ризику раптової серцевої смерті.



**Доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, к. мед. н. Віктор Олександрович Куць** розповів про особливі варіанти ШТ. Найчастіше ШТ виникають у пацієнтів із структурною хворобою серця. Їхня поява тісно пов'язана з дисфункцією калієвих та натрієвих каналів у клітинах провідної системи серця. Також важливе значення має правильне функціонування кальцієвих каналів, особливо в першій фазі реполяризації. Від швидкості потоків натрієвих і калієвих каналів, їхньої своєчасної інактивації залежить як сама тривалість потенціалу дії, так і, відповідно, графіка ЕКГ.

Електричні хвороби серця можна розділити на ті, що пов'язані з дисфункцією натрієвих каналів, а також такі, які асоційовані з дисфункцією калієвих каналів. До останньої групи належить більшість типів синдрому подовженого інтервалу QT (за винятком 3-го і 8-го типів), синдром вкороченого інтервалу QT і деякі рідкісні хвороби (катехоламінергічна поліморфна ШТ, синдром Бругада 2-го і 3-го типів).

Найбільш вивченою електричною хворобою серця є синдром подовженого інтервалу QT. Це успадковане аритмогенне захворювання у структурно інтактному серці, яке зазвичай маніфестує в дітей або підлітків і може призвести до раптової серцевої смерті. Виділяють автосомно-домінантну (синдром Романо — Уорда) та автосомно-рецесивну (синдром Джервела — Ланге — Нільсена) форми синдрому подовженого інтервалу QT. Основний механізм пролонгації інтервалу QT полягає у блокаді повільних або швидких калієвих каналів у період діастолі, внаслідок чого подовжується реполяризація.

Відомо 13 типів даного синдрому, але найчастіше зустрічається 1-й тип. Його характерною ЕКГ-ознакою є подовження інтервалу QT за рахунок широкого в основі зубця Т. При цьому провокувальним фактором, який може спричинити ШТ, є будь-яка стресова ситуація (емоційне або фізичне навантаження, холодна вода, плавання, пірнання тощо). Тригером для запуску тахікардії є передчасні комплекси, тобто шлуночкові екстрасистолі. Від тривалості тахікардії залежить

клінічна картина. Якщо пароксизм тахікардії короткотривалий, то хворий відчуває лише серцебиття. Якщо ж той затягується, то виникає передсинкопальний стан або синкопе. При цьому тривале синкопе (понад 20 секунд) супроводжується судомами, і такі пацієнти часто лікуються в невролога.

Для діагностики синдрому подовженого інтервалу QT у медичній практиці застосовують спеціальну шкалу, яка враховує клінічні особливості та ЕКГ-ознаки. Оцінка за даною шкалою  $\geq 3$  бали свідчить про високу імовірність синдрому подовженого інтервалу QT. Для його діагностики важливою ознакою є тривалість інтервалу QT, коригованого  $>480$  мс, що автоматично оцінюється у 3 бали.

Ще однією із причин раптової серцевої смерті є синдром Бругада, для якого характерні графіка блокади ПНПГ, якої насправді немає, підйом сегмента ST  $>2$  мм і шлуночкові порушення ритму. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015), підйом сегмента ST  $>2$  мм в одному або більше правих грудних відведеннях ( $V_1$  та/або  $V_2$ , розташованих у 2, 3 чи 4-му міжребер'ї), що реєструється у стані спокою або після провокаційної проби із блокаторами натрієвих каналів (аймаліном, флекаїнідом, прокаїнамідом), свідчить про наявність синдрому Бругада.

Також пацієнтам із бругадоподібною графікою ЕКГ рекомендовано проводити детальне обстеження — застосування провокаційних проб, добовий моніторинг ЕКГ, сучасні методи візуалізації серця: ЕхоКГ, магнітно-резонансну томографію, електрофізіологічне дослідження. Слід зазначити, що у разі наявності в сімейному анамнезі епізодів раптової серцевої смерті серед близьких родичів у молодому віці, а також за спонтанної або індукованої фібриляції шлуночків при електрофізіологічному обстеженні в таких хворих треба виконати імплантацію кардіовертера-дефібрилятора.

Отже, при порушенні серцевого ритму та синкопальних станах в осіб молодого віку необхідно проводити ретельний аналіз скарг та даних сімейного анамнезу. При виявленні характерних ЕКГ-ознак каналопатій слід застосовувати додаткові методи візуалізації серця, що дозволяє обрати правильну лікувальну тактику і попередити ризик раптової серцевої смерті.



**Завідувач кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н., доцент Михайло Степанович Сороківський та к. мед. н., доцент кафедри Уляна Петрівна Черняга-Ройко** розглянули особливості діагностики й лікування безсимптомної ФП. Щорічно у світі реєструється біля 5 млн нових випадків ФП (Chugs et al., 2014). При цьому майже третина пацієнтів не знають про наявність у себе цієї патології (Delaveris et al., 2017). Дуже часто (у 25% пацієнтів) ФП вперше діагностується перед виникненням ішемічного інсульту, безпосередньо під час нього або протягом короткого часу після його розвитку.

При цьому гострі порушення мозкового кровообігу частіше розвиваються саме при безсимптомній ФП, що пояснюється відсутністю адекватної терапії, насамперед антикоагулянтної. Крім того, безсимптомна ФП може відразу проявитися когнітивними розладами, деменцією тощо.

В яких же пацієнтів варто активно шукати безсимптомну ФП? Насамперед це хворі з перенесеними тромбоемболічними подіями, інфарктом міокарда, серцевою / нирковою недостатністю, когнітивними розладами (Gladstone et al., 2014). Сучасні дослідження безсимптомної ФП переважно включали осіб після перенесеного інсульту або ТІА, катетерної абляції з приводу ФП або тріпотіння передсердь (ТП), а також хворих з імплантованими пристроями. Згідно з європейськими рекомендаціями, всім пацієнтам, які перенесли гострі порушення мозкового кровообігу, ТІА або інше тромбоембемічне ускладнення, необхідний холтерівський моніторинг принаймні 72 години. Доведено, що в таких випадках ФП виявляється у 2,2% хворих (Gladstone et al., 2014). Також дані клінічних досліджень вказують на несприятливий прогноз (збільшення захворюваності та смертності) в осіб із безсимптомною ФП порівняно з симптомними пацієнтами.



Із власного досвіду доповідачів 15% хворих не мали жодних симптомів ФП до появи ознак систолічної дисфункції ЛШ та початку прогресування симптомів СН. Під час проведення добового моніторингу ЕКГ протягом тижня після успішної кардіоверсії в 150 пацієнтів виявилось, що у третини виникали ранні рецидиви ФП, 60% з яких були малосимптомними або безсимптомними.

Слід відмітити, що наявність регулярного пульсу не виключає ФП/ТП. Зокрема, це можливо при ТП із регулярним АВ-проведенням, синдромі Фредеріка, роботі імплантованого пристрою. В останньому випадку важливим моментом є наявність епізодів скорочень передсердь високої частоти. У таких пацієнтів маніфестна ФП виявляється у 5,5 разів частіше, а також у 2,5 рази вищий ризик ішемічного інсульту або системної емболії.

За умови синусового ритму предикторами ФП на ЕКГ можуть бути наявність міжпередсердної блокади, збільшена тривалість зубця Р ( $>110$  мс), часта політопна передсердна екстрасистолія, подовжений інтервал QT (Polychronis et al., 1998). Так, при тривалості зубця Р  $>130$  мс ризик виникнення ФП/ТП збільшується вдвічі (Yoshifura et al., 2018).

У цьому році з'явився консенсус ESC щодо тактики ведення хворих на безсимптомну ФП. До появи цього документа жодних антиаритмічних препаратів пацієнтам із безсимптомною ФП не призначали. Відповідно до консенсусу, медикаментозна чи електрична кардіоверсія може бути доцільною в осіб із безсимптомною ФП, коли потрібно розмежувати справжню безсимптомну ФП і звичайну адаптацію до симптомів, спричинених ФП. Препаратом вибору в пацієнтів із структурною хворобою серця та виразною СН є аміодарон. При цьому контроль частоти серцевих скорочень є обов'язковим у безсимптомних хворих на ФП із метою зниження ризику виникнення тахікардитичної кардіоміопатії. Радіочастотну абляцію може бути запропоновано окремим особам із безсимптомною ФП за їхнім бажанням. Стосовно антикоагулянтної терапії, її необхідно призначати хворим із високим тромбоембемічним ризиком та предикторами виникнення ФП/ТП.

Також у межах конференції відбулися симпозиуми, присвячені перспективним напрямкам антитромботичної та антиаритмічної терапії в інтервенційній кардіології та аритмології, де поділилися своїм досвідом та представили результати міжнародних клінічних досліджень д. мед. н., професор О.Й. Жарінов, к. мед. н. Б.Б. Кравчук та д. мед. н., професор А.В. Ягєнський. Окрім того, значну увагу аудиторії привернув інтерактивний майстер-клас з ЕКГ-діагностики брадиаритмій, який вперше провели співробітники кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика професор О.Й. Жарінов і доцент В.О. Куць.

На додаток, на другий день конференції всі учасники мали змогу спостерігати за онлайн-трансляцією операції імплантації електрода в пучок Гіса пацієнтці з повною БЛНПГ, транзиторною повною атріовентрикулярною блокадою і систолічною дисфункцією ЛШ. Втручання спільно провели професор М. Ястржебський і к. мед. н. О.М. Грицай. Також було проведено два унікальні майстер-класи для інтервенційних аритмологів «Стимуляція пучка Гіса: анатомічний практикум та презентація електродів» із використанням біомедичних матеріалів (свинячих сердець). Конференція стала одним із найуспішніших заходів, проведених в Інституті серця МОЗ України протягом останніх років, завдяки винятково високому професійному рівню запрошених лекторів, дружній атмосфері та цікавим дискусіям.

Підготувала Людмила Оніщук

# TIVOR-L®

## ТИВОРЕЛЬ®



### ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ПОСИЛЕНОЮ КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ НА ПАТОГЕНЕЗ ІХС:\*

- Пов'язана з атеросклеротичною бляшкою обструкція епікардіальних артерій
- Локальний або дифузний спазм нормальних або уражених бляшкою артерій
- Мікросудинна (ендотеліальна) дисфункція
- Дисфункція лівого шлуночка в зв'язку з перенесеним некрозом міокарда і/або гібернацією.



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТИВОРЕЛЬ. Склад: 1 мл розчину для інфузії містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину. Фармакотерапевтична група: Амінокислоти. Фарм. властивості. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1. Левокарнітин бере участь у енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тіл. Необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення та утворення енергії. Показання: ішемічна хвороба серця, гострий інфаркт міокарда та стан після перенесення гострого інфаркту міокарда, стенокардія. Протипоказання: Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперклоремічний ацидоз, алергічні реакції в анамнезі, застосування калійзберігаючих діуретиків, а також споронолакту. Побічні реакції: Гіпертермія, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, зміни в місці введення, включаючи гіперемію, реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневроз, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, коливання артеріального тиску, зміни серцевого ритму, біль у ділянці серця, головний біль, запаморочення, судороги, тремор, частіше при перевищенні швидкості введення, гіперкаліємія та ін. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Реєстраційне посвідчення МОЗ України NUA/15067/01/01 до 06.04.2021 р.

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ і лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі і можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

\* Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. Task Force Members. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.



В.К. Ташук, д. мед. н., професор, Буковинський державний медичний університет

# Ефективність L-аргініну й L-карнітину в лікуванні серцево-судинної та коморбідної патології

**Близько 80% передчасних інфарктів та інсультів можна попередити завдяки впливу на фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема підвищений рівень артеріального тиску (АТ), холестерину та глікемії. При цьому вагома роль належить природним речовинам й амінокислотам, як-то карнітин та аргінін, що забезпечують і регулюють в організмі роботу цілої низки життєво важливих функцій.**

## Донатор оксиду азоту аргінін

Аргінін ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідиновалеріано-ва кислота) — амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних та є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні ефекти. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Дана молекула збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу (Журбіна та співавт., 2004).

Аргінін є одним з основних субстратів у циклі синтезу сечовини в печінці. Гіпоамоніємічний ефект препарату реалізується шляхом активації перетворення аміаку на сечовину. Аргінін чинить гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах.

Окрім того, аргінін є субстратом для NO-синтази — ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах (Якушев та співавт., 2015; Bath et al., 2017). Він активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, а також ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки (Clarkson et al., 1995). На додаток, аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну — потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу, а також стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини та регулює вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження (Шейбак, Павлюковенц, 2013).

Знижена біодоступність NO часто спостерігається в осіб похилого віку, при цукровому діабеті, ожирінні та хронічних захворюваннях нирок, які є чинниками ризику стійкої артеріальної гіпертензії. За результатами метааналізу, L-аргінін здатний значно знижувати рівень тригліцеридів, а також АТ у пацієнтів із резистентною гіпертензією (Sepandi et al., 2019; Rajapakse et al., 2019).

Біодоступність NO також зменшується під час інфаркту міокарда (ІМ). Своєю чергою введення L-аргініну може підтримувати продукцію NO і полегшувати перебіг ІМ (Bednarsz et al., 2005).

Аргінін має антиішемічний потенціал у терапії пацієнтів після аортокоронарного шунтування (Шумаков та співавт., 2019). Його застосування значно поліпшує післяішемічне відновлення механічної функції серця внаслідок його зупинки та ішемії, а також коронарну ендотеліальну відповідь на ацетилхолін (Lee, 1998). Тривале (протягом шести місяців) застосування аргініну по 3 г тричі на добу в пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій покращує функцію ендотелію коронарних судин, зменшує концентрацію ендотеліну в плазмі крові та клінічні симптоми ішемічної хвороби серця, підвищує толерантність до фізичного навантаження в осіб зі стабільною стенокардією після перенесеного ІМ (Seremuzynski et al., 1997; Lerman et al., 1998).

На підставі даних 7-річного спостереження встановлено, що систематичне застосування перорального та внутрішньовенного L-аргініну є терапевтично вигідним та клінічно корисним

для осіб із мітохондріальною міопатією, енцефалопатією, лактоацидозом та інсультподібними епізодами (Ikawa, Povalko, 2020).

## L-карнітин: біологічна дія та протективні властивості

Карнітин є природною речовиною, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тил, при цьому лише L-ізомер карнітину біологічно активний (Rebouche et al., 2004; Kelek et al., 2019). L-карнітин здійснює протекцію при апоптозі, що зумовлена блокадою синтезу керамідів (промоторів клітинного апоптозу) та активності каспаз (медіаторів апоптозу) (Кузин, 2003). Завдяки антиоксидантним та антигіпоксичним властивостям, L-карнітин, окрім основної етіопатогенетичної терапії, додатково призначають кардіологи, нефрологи, неврологи, геронтологи (Sizova et al., 2019).

L-карнітин має важливе значення у транспорті вільних жирних кислот у мітохондрії, стимулює видалення із мітохондрій продуктів окиснення жирів та інших недоокислених речовин, що відбувається під час ішемічних подій та може призвести до фатальних шлуночкових аритмій.

L-карнітин також є субстратом для ферменту карнітинацетилтрансферази, який бере участь в енергетичних процесах клітини (DiNicolantonio, 2013). Наразі підтверджено його позитивну дію при таких індукованих кардіальних розладах, як гостра та хронічна ішемія, декомпенсація серцевої діяльності, серцева недостатність унаслідок міокардиту, медикаментозна кардіотоксичність. Екзогенне введення карнітину є слушною захисною стратегією при шлуночковій дисфункції, ішемічно-реперфузійному пошкодженні та аритміях (Wang et al., 2018).

Результати системного аналізу відповідних рандомізованих клінічних випробувань у базі даних ISI Web of Science, Google Scholar, PubMed/Medline та SCOPUS свідчать про те, що L-карнітин достовірно знижує медіатори запалення, як-то C-реактивний білок, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерлейкін-6.

Особливо отримані дані є переконливими у дослідженнях тривалістю понад 12 тижнів (Haghighatdoost et al., 2019).

L-карнітин позитивно впливає на ліпідний профіль. Метааналіз 55 рандомізованих контрольованих досліджень «доза/відповідь» показав, що L-карнітин значно знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів, а також підвищує вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Загалом метарегресійний аналіз виявив лінійну залежність між дозою L-карнітину та абсолютною зміною рівня тригліцеридів ( $p=0,029$ ) і ЛПНЩ ( $p=0,013$ ) (Askarpour et al., 2019).

У численних дослідженнях показано, що застосування карнітину має істотне значення щодо толерантності до глюкози, втрати ваги, метаболізму жирних кислот (Molfinio et al., 2010; Zhang et al., 2014), а також позитивно впливає на пацієнтів із інсулінорезистентністю (Xu et al., 2017). Окрім того, для вивчення впливу L-карнітину на контроль глікемії був проведений метааналіз рандомізованих контрольованих випробувань. Для їхнього пошуку використовували бази даних MEDLINE, EMBASE, Cochran Library, Web of Science, PubMed та Google з 1990 по лютий 2019 рр. Продемонстровано, що L-карнітин значно знижує рівень глюкози у плазмі натще, інсуліну, індексу HOMA-IR (резистентності до інсуліну) та глікованого гемоглобіну (Fathizadeh et al., 2019).

Оскільки L-карнітин відіграє основну біологічну роль у метаболізмі ліпідів, він здатний позитивно впливати на АТ за рахунок

зменшення резистентності до інсуліну. Метааналіз 10 рандомізованих контрольованих випробувань підтвердив, що L-карнітин знижує діастолічний АТ (Askarpour, Hadi, 2019).

## В умовах дефіциту

Окрім безпосереднього надходження аргініну із продуктами рослинного та тваринного походження, в організмі дорослої людини здійснюється його біосинтез із  $\alpha$ -амінокислоти цитруліну. Отже, нестача аргініну може бути зумовлена аліментарним дефіцитом, порушенням механізмів біосинтезу, процесів мембранного транспорту, а також підвищеною потребою за низки патологічних станів, як-то цукровий діабет, стрес, зниження імунітету тощо (Ударцева, Даленов, 2013).

У людини фізіологічні потреби в карнітині поповнюються за рахунок споживання продуктів харчування (яловичини, свинини, курятини, риби та молока), а також шляхом ендогенного синтезу в печінці із триметиллізину. Особи, що дотримуються веганського способу харчування, або з певними генетичними порушеннями іноді не мають можливості виробляти або отримувати його достатню кількість, що робить L-карнітин умовно необхідною природною речовиною. Первинний системний дефіцит карнітину характеризується його низькою концентрацією у плазмі крові, еритроцитах та/або тканинах, а вторинний може бути наслідком вроджених порушень метаболізму карнітину чи ятрогенних втручань. За деяких умов, як-от стрес, гостра ішемія, міокардит, можливе зниження рівня L-карнітину в міокардіальній тканині. Загалом депо карнітину та аргініну виснажується при гострому ІМ (ГІМ) (Шумаков та співавт., 2019). Натомість своєчасне надходження компенсує дефіцит зазначених речовин та запобігає розвитку патологічних станів.

Комбінацією двох діючих речовин — L-карнітину та L-аргініну, що не має аналогів, є препарат **Тіворель**, який представлено на фармринку компанією «Юрія Фарм» (Україна). Лікарський засіб у формі розчину для інфузій (1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину) застосовують при ішемічній хворобі серця, ГІМ, станах після перенесеного ГІМ, стенокардії.

## Застосування препарату Тіворель у пацієнтів із ГІМ

Ефективність комбінованого препарату L-аргініну та L-карнітину як доповнення до стандартної терапії було оцінено у 60 пацієнтів (середній вік — 48,9 $\pm$ 19,2 року) з верифікованим діагнозом ГІМ після перкутанного коронарного втручання протягом шести тижнів. Хворих рандомізували на дві групи:

- до першої групи увійшло 30 осіб, які, крім стандартної терапії, отримували Тіворель у вигляді внутрішньовенної інфузії (100 мл/добу) з 3-7-ї доби ГІМ протягом 10 днів;
- друга група включала 30 пацієнтів, що застосовували лише стандартне лікування, як-то подвійна антитромбоцитарна терапія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta$ -адреноблокатори, статини.

Всім учасникам проводили ехокардіографію з оцінюванням об'ємних показників та фракції викиду за методом Сімпсона, велоергометрію, лабораторні тести.

Додаткове призначення препарату Тіворель до стандартної терапії зумовило зниження рівня глюкози до референтних значень 6,1 $\pm$ 2,8 ммоль/л порівняно з 7,2 $\pm$ 3,3 ммоль/л ( $p<0,05$ ) у хворих другої групи, в якій її вміст так і не наблизився до референтного діапазону. Концентрація креатиніну в пацієнтів першої групи під час третього дослідження статистично значуще ( $p<0,005$ ) зменшилася порівняно з першим (із 124,0 $\pm$ 20,1 до 103,6 $\pm$ 18,1 ммоль/л).



В.К. Ташук

В учасників другої групи цей показник становив 121,2 $\pm$ 18,1 і 124,8 $\pm$ 17,4 ммоль/л при першому та третьому обстеженнях відповідно. Середнє значення порогової потужності навантаження в пацієнтів першої групи досягло 107,5 $\pm$ 30,9 Вт та було статистично значуще ( $p<0,05$ ) вищим порівняно з таким у хворих другої групи — 99,4 $\pm$ 24,9 Вт.

Відношення різниці подвійного добутку до виконаної роботи (ДПД/А) у відповідь на субмаксимальне фізичне навантаження у першій групі на 15-18-ту добу становило 2,8 $\pm$ 1,8, у другій — 2,4 $\pm$ 2,2. До 5-6-го тижня у першій групі показник ДПД/А статистично значуще ( $p<0,05$ ) знизився до 2,1 $\pm$ 0,6 порівняно з 2,3 $\pm$ 1,4 у другій групі. Таким чином, толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів першої групи через 5-6 тижнів стала вищою, ніж під час першого дослідження, що було розцінено як сприятлива клінічна ознака.

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки протягом періоду спостереження між групами мали різні тенденції. Так, у пацієнтів першої групи при другому обстеженні фракція викиду збільшилася до 51,9 $\pm$ 5,0% порівняно з першим (48,9 $\pm$ 5,9%;  $p=0,189$ ), у групі контролю цей показник знизився до 45,6 $\pm$ 6,2% порівняно з першим (48,1 $\pm$ 9,2%;  $p=0,201$ ). Також у хворих першої групи до 5-6-го тижня зафіксоване зменшення кінцевосистолічного об'єму до 64,0 $\pm$ 18,6 мл порівняно з попереднім дослідженням (69,9 $\pm$ 21,3 мл;  $p=0,192$ ), тоді як у учасників другої групи цей параметр фактично залишився без змін. До кінця спостереження різниця показника між групами була статистично значущою ( $p<0,05$ ).

Таким чином, застосування препарату Тіворель у перші 3-15 діб після перенесеного ГІМ при спостереженні протягом шести тижнів показало кардіо-, нефро- та гепатопротективні властивості препарату (Шумаков, 2019).

## Висновки

1. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну дію; ефективно впливає на ендотеліальну дисфункцію та перебіг ІМ, а також сприяє зниженню рівня АТ і тригліцеридів.

2. L-карнітин дієво впливає на медіатори запалення та ліпідний профіль пацієнта, значно знижує рівень загального холестерину, ЛПНЩ та тригліцеридів, підвищує ЛПВЩ, нормалізує глікемічний профіль — зменшує вміст глюкози й інсуліну в плазмі натще, інсулінорезистентність та глікований гемоглобін, а також зумовлює позитивні ефекти при кардіальних розладах і знижує діастолічний АТ.

3. Тіворель — комбінація L-карнітину та L-аргініну, представлена на ринку компанією «Юрія Фарм». Застосування препарату Тіворель у перші 3-15 діб у пацієнтів із ГІМ під час спостереження впродовж шести тижнів показало його кардіо-, нефро- та гепатопротективні ефекти, а також сприятливий вплив на вуглеводний обмін.

# Досконале лікування з РОЗУВАСТАТИНОМ САНДОЗ®<sup>1\*</sup>



**РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®** генерик коду А, який може бути  
автоматичною заміною оригінального розувастатину<sup>2\*\*</sup>

#### КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®

**Діюча речовина:** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу ІІа), (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу ІІb) як доповнення до дієтотерапії, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії недоцільне. **Профілактика серцево-судинних порушень.** Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення. **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03. **Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.** Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety\_ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

\*Мається на увазі застосування молекули розувастатину для первинної та вторинної профілактики розвитку серцево-судинних подій

\*\*Мається на увазі, що розувастатин кальцію виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, входять до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному ЛЗ (код АВ).

1. Brixius K et al. Br J Pharmacol. 2001 Aug;133(8):1330-8

2. U.S. Food and Drug Administration. Orange book: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search\\_product.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm)

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.**

**SANDOZ** A Novartis  
Division

1-02-PO3-PEЦ-0420

# Принципи статинотерапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

**У всьому світі смертність через різноманітні ускладнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) лишається на досить високому рівні, особливо у країнах із недостатнім економічним розвитком. При цьому активне застосування методів первинної та вторинної профілактики ССЗ дозволяє суттєво знизити показники серцево-судинної (СС) летальності. В межах вебінару про сучасні підходи до ефективної профілактики ССЗ розповіла Лариса Анатоліївна Міщенко, д. мед. н., професорка, наукова керівниця відділення гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ).**



Л.А. Міщенко

Л.А. Міщенко зауважила, що важливою складовою в успішному зниженні рівня фатальних СС-подій є визначення кардіоваскулярного ризику (КВР). Для стратифікації 10-річного ризику смерті через ССЗ в осіб віком від 40 років, які ще не мають ССЗ на момент оцінки КВР, використовують загальновідому шкалу SCORE. Для цього лікарі потрібно знати вік і стать пацієнта, рівень артеріального тиску (АТ) та загального холестерину (ХС), а також наявність шкідливих звичок, зокрема куріння. Маючи таку просту інформацію, за допомогою шкали SCORE можна визначати різні категорії ризику, що надалі стає підставою для застосування статинотерапії як методу первинної профілактики ССЗ.

Відомо, що підвищення рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові асоційоване з розвитком і прогресуванням атеросклерозу різних локалізацій, а також зростанням частоти гострого інфаркту міокарда та інсульту. Такого висновку дійшли експерти Європейського товариства з вивчення атеросклерозу (EAS, 2017) після масштабного статистичного аналізу різноманітних досліджень щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ (Ference et al., 2017).

Згідно зі шкалою SCORE, виділяють низький (<3%), помірний (3-5%), високий (5-10%) і дуже високий (≥10%) КВР. Безумовно, всім хворим із високим та дуже високим КВР показано статинотерапію як ефективний метод профілактики фатальних СС-подій. У межах вторинної профілактики СС-ускладнень статини мають приймати абсолютно всі пацієнти із вже наявними ССЗ, як-от ішемічна хвороба серця (ІХС), захворювання артерій нижніх кінцівок, перенесений ішемічний інсульт або діагностований субклінічний атеросклероз, зокрема атеросклеротична бляшка у судинах >50%. Що стосується пацієнтів із помірним ризиком, для них рекомендовано розглянути призначення статинів, але приймати рішення слід з огляду на кожний конкретний випадок.

Як вибрати з когорти пацієнтів із помірним та низьким ризиком тих, кому дійсно показана і буде корисною статинотерапія? Як вважає професорка, згідно з європейськими рекомендаціями 2019 р. щодо ведення осіб із дисліпідеміями, в таких випадках слід провести доплерографію сонних артерій чи артерій нижніх кінцівок, або ж комп'ютерну ангіографію коронарних артерій. При виявленні атеросклеротичної бляшки в каротидних або феморальних судинах >50% за даними доплерографії або підвищеного індексу кальцію коронарних артерій призначення статинів є обов'язковим, оскільки такі пацієнти автоматично переходять у категорію високого КВР.

Ще один важливий момент — призначення статинів пацієнтам молодше 40 років, в яких не можна порахувати КВР за шкалою SCORE. Відповідно до нових рекомендацій з лікування дисліпідемії, статини в межах первинної профілактики мають отримувати особи з сімейною гіперхолестеринемією, пацієнти із ХС ЛПНЩ >4,9 ммоль/л та хворі на субклінічний атеросклероз коронарних, сонних або стегнових артерій (наявність атеросклеротичної бляшки >50%).

Не менш важливим є питання доцільності призначення статинів пацієнтам після 75 років. Так, метааналіз 28 рандомізованих клінічних випробувань (n=186 854) продемонстрував, що статинотерапія як вторинна профілактика у літніх осіб достовірно знижує ризик СС-ускладнень та смерті на 15%. У рекомендаціях 2019 р. зазначено, що статини показані абсолютно всім пацієнтам старше 75 років, які перенесли будь-яку СС-подію або мають діагностовану ІХС. Окрім того, в обсерваційному дослідженні за участю 120 173 пацієнтів було показано, що відмова від приймання статинів як первинної профілактики у хворих віком від 75 років асоційована зі зростанням ризику ССЗ на 33% (Giral et al., 2019).

Для забезпечення ефективної профілактики та терапії атеросклерозу кожен лікар, призначаючи статини, має прагнути досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, який залежить

від ризику ССЗ. Так, цільовий показник ХС ЛПНЩ становить 1,8 і 1,4 ммоль/л відповідно у разі високого і дуже високого КВР. Із цієї метою застосовують максимально переносимі дози статинів. Якщо при цьому не вдається досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, наступний крок — призначення езетимібу, а надалі — інгібіторів PCSK9. Слід зазначити, що за неможливості досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ потрібно знизити його хоча б наполовину від вихідного рівня.

Яким саме статинам сьогодні віддають перевагу? Професорка Міщенко зауважила, що, з огляду на необхідність досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, особливо в пацієнтів групи дуже високого ризику, потрібна високоінтенсивна статинотерапія. З цієї метою використовують такі препарати з доведеною клінічною ефективністю, як аторвастатин у дозі 40-80 мг або розувастатин по 20-40 мг. В окремих випадках можна призначити 10 мг розувастатину, оскільки йому властива добре виражена гіполіпідемічна дія. Відомо, що розувастатин у дозі 10 мг може знизити ХС ЛПНЩ на 47% (Clearfield et al., 2006).

Що стосується вибору між аторвастатином і розувастатином, основна доказова база щодо первинної профілактики ССЗ стосується останнього. Так, у випробуванні ASTEROID (2006) у пацієнтів, які отримували розувастатин по 40 мг протягом року, оцінювали об'єм атеросклерозу в коронарних артеріях та ліпідний профіль крові до початку і після одного року приймання препарату. Як наслідок, було показано, що рівень ХС ЛПНЩ зменшився на 53%, а об'єм атеросклерозу в коронарних артеріях — на 3,2%.

Водночас результати обсерваційного дослідження (іспанський реєстр із 407 пацієнтів, які перенесли СС-подію) тривалістю сім років свідчать про однаковий профілактичний ефект аторвастатину та розувастатину. При цьому різниця була лише у дозуванні препаратів. Так, середня доза аторвастатину, яку призначали під час спостереження, становила 51 мг, а розувастатину — 21 мг. Проте зрозуміло, що нижча доза препарату викликає більшу прихильність до лікування (Perez-Calahorra et al., 2019).

На додачу, клінічне випробування STELLAR продемонструвало виразнішу гіполіпідемічну дію розувастатину порівняно з іншими статинами. Зокрема, розувастатин знижував рівень ХС ЛПНЩ на 8,2% ефективніше, ніж аторвастатин та на 12-18% краще, ніж симвастатин (Jones et al., 2004).

Як зазначила Лариса Анатоліївна, розувастатин не метаболізується у печінці через систему цитохрому Р450, тому має меншу вірогідність виникнення медикаментозних взаємодій. Фармакокінетика препарату не залежить від статі, віку та часу призначення. Стартова доза розувастатину зазвичай становить 10-20 мг/добу та може бути збільшена до 40 мг/добу залежно від ліпідограми.

На українському фармацевтичному ринку популярний європейський генеричний препарат **Розувастатин Сандоз®**. Розувастатин виробництва компанії «Сандоз» був схвалений Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) після аналізу даних 12 тис. пацієнтів, які приймали розувастатин.

Нерідко пацієнти відмовляються від приймання статинів через наявність інформації в інтернет-ресурсах щодо їхніх побічних ефектів. На сьогодні з усіх описаних несприятливих явищ препаратів експерти звертають увагу на розвиток цукрового діабету (ЦД) та м'язових побічних ефектів. Так, за даними рандомізованих клінічних досліджень при застосуванні статинів ризик появи ЦД становить 0,1% на рік. Але це стосується саме пацієнтів із метаболічним синдромом та предіабетом (Franc et al., 2018). У метааналізі N. Sattar et al. (2010) було показано, що протягом п'яти років регулярного використання статинів ризик ЦД збільшувався на 9%. При зниженні ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л вірогідність СС-смерті зменшувалася вдвічі.

Також експерти Національної освітньої програми США з холестерину, які створюють рекомендації для лікування дорослих, дійшли висновку, що на тлі приймання розувастатину в дозах 10-40 мг/добу частота виникнення міопатій не перевищує 0,003% випадків.

За даними подвійних сліпих рандомізованих клінічних випробувань, частота розвитку небажаних явищ із боку м'язової системи під час приймання статинів складає 0,1-0,2%. Вони здебільшого проявляються у вигляді симетричної м'язової слабкості та не асоційовані з підвищенням креатинінфосфокінази. Частіше вражаються м'язи стегон, сідниць і спини. Ці м'язові побічні ефекти мають тенденцію до раннього розвитку (після 4-6 тижнів від початку статинотерапії) або ж проявляються після збільшення дози препаратів. До групи ризику входять пацієнти віком від 80 років, переважно жінки з низькою вагою та хворі, які приймають велику кількість лікарських засобів (Franc et al., 2018). Тому сьогодні треба розуміти і пояснювати пацієнтам, що користь від регулярного і тривалого застосування статинів значно перевищує ризик розвитку ускладнень.

За словами Л.А. Міщенко, загалом рекомендовано намагатися продовжувати статинотерапію, особливо в пацієнтів груп високого і дуже високого КВР. Але у разі появи м'язових побічних ефектів треба визначити активність креатинінфосфокінази у плазмі крові. Якщо вона перевищує норму більше як у п'ять разів, на певний період можна призупинити приймання статинів або ж спробувати замінити один препарат на інший.

Слід зауважити, що в різних обсерваційних дослідженнях та ретроспективних аналізах було показано позитивний вплив статинів на «неатеросклеротичні» захворювання. Зокрема, за розвитку хронічної хвороби нирок при тривалому лікуванні статинами спостерігалось зниження рівня креатиніну та альбумінурії, а у разі ревматоїдного артрити — рівня маркерів запалення (Oesterle et al., 2017).

Безумовно, на даний час за пандемії COVID-19 цікавим є питання щодо впливу статинів на ризик розвитку пневмоній та перебіг захворювань органів дихальної системи, зокрема, асоційованих із коронавірусною інфекцією. Наразі відомі гіпотези щодо можливого позитивного впливу статинів на перебіг пневмоній, спричинених COVID-19. Так, у настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування ССЗ у період пандемії COVID-19 зазначено, що застосування статинів корелює зі сприятливими наслідками у пацієнтів, госпіталізованих із приводу грипу та пневмонії.

Результати британського ретроспективного аналізу даних 3043 осіб із грипом свідчать, що ризик 30-денної смертності серед пацієнтів, які отримували статини для лікування ССЗ, був на 40% нижчим порівняно з тими, хто їх не приймав (Vandermeet et al., 2012).

Таким чином, сучасна статинотерапія в адекватних дозах є ефективним методом як первинної, так і вторинної профілактики ССЗ, що забезпечує суттєве зниження ризику фатальних СС-подій та смерті в пацієнтів усіх категорій КВР. Окрім того, за час використання розувастатину в клінічній практиці накопичилася переконлива доказова база щодо ефективності та сприятливого профілю безпеки даного препарату. На вітчизняному фармринку представлено Розувастатин Сандоз® із широким спектром дозувань, що дозволяє досягати вищезазначених цілей.

Підготувала **Людмила Оніщук**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-01-РОЗ-РЕЦ-0620

# Ураження серцево-судинної системи при системних некротизувальних васкулітах

Продовження. Початок у № 2

За даними роботи М. Faurschou et al. (2009), особи із ГПА мають підвищений ризик СС-подій унаслідок ІХС порівняно із загальною популяцією. Упродовж 2482 пацієнто-років виявлене значне підвищення співвідношення спостережуваних та очікуваних подій внаслідок ІХС — 1,9 (95% ДІ 1,4-2,4), а також імовірності виникнення ІМ у хворих на ГПА — 2,5 (95% ДІ 1,6-3,7) [24].

Ішемія міокарда може розвинути внаслідок некротизувального васкуліту, тромбозу, оклюзії КА [56, 88]. У 35-річного пацієнта з ІМ при проведенні КГ (рис. 2) було виявлено оклюзію дистального відділу ПМШГ ЛКА і тому виконано імплантацію стента в дистальний відділ ПМШГ ЛКА. Окрім того, спостерігалися множинні оклюзії дрібних судин унаслідок васкуліту і тромбозу та гемодинамічно незначуща атеросклеротична бляшка [56].

Залучення у патологічний процес ендокарду може призводити до розвитку вад серця [55]. При ГПА частіше виявляють аортальну недостатність, рідше — недостатність мітрального клапана; аортальний і мітральний стеноз є дуже рідкісними [55, 71]. За даними дослідження у пацієнтів із ГПА в період ремісії у 9% осіб ФВ ЛШ  $\leq 50\%$ , аортальну регургітацію спостерігали у 28% проти 7,5% у контрольній групі ( $p=0,03$ ) [121]. До механізмів, що відповідальні за розвиток патології клапанів серця, відносять потовщення стулок, їхню перфорацію і формування на стулках клапанів утворень, що імітують вегетації (vegetation-like lesions) [54, 96]. G. Singh et al. (2014) описали у 47-річного хворого на ГПА виникнення аортальної недостатності та аортального стенозу внаслідок утворень на стулках клапанів. Однак слід відмітити їхній регрес при проведенні імуносупресивної терапії [96]. Всупереч цим даним, С. Lacoste et al. (2011) представили випадок аортальної регургітації, яка потребувала хірургічної корекції через неефективність імуносупресивної терапії [55]. М. Duruy et al. (2009) описали розвиток тяжкої мітральної недостатності з перфорацією передньої стулки і наступним проведенням хірургічного втручання [22].

У літературі є дані про розвиток порушення ритму [5] і провідності серця, зокрема, блокад ніжок пучка Гіса та АВ-блокад, які виникають як наслідок гранулематозного запалення із залученням АВ-вузла чи пучка Гіса [47]. G. Suleymenlar et al. (2002) описали повну АВ-блокаду з підтвердженням запалення у ділянці АВ-вузла при проведенні КТ, МРТ та перфузійної сцинтиграфії [99]. Також у літературі наявні відомості про зворотний розвиток порушення провідності при ГПА під впливом імуносупресивного лікування [30, 85]. Слід зазначити, що описано повну АВ-блокаду з імплантацією тимчасового кардіостимулятора [57]. Є повідомлення про випадки виникнення при ГПА міоперикардиту,

дилатаційної кардіоміопатії та перикардиту з повною АВ-блокадою. У всіх цих пацієнтів виявляли АНЦА зі специфічністю до PR-3 [90].

При ГПА можливий розвиток міокардиту. Так, описане виникнення гострого міокардиту із позитивним ефектом імуносупресивної терапії [73]. S. Arous et al. (2016) представили випадок фібропластичного ендокардиту й міокардиту, тріпотіння передсердь та тяжкої СН у хворого на ГПА з нормалізацією систолічної функції ЛШ після імуносупресивного лікування [5].

За даними EchoКГ, G.H. Oliveira et al. (2005) спостерігали випіт у порожнину перикарда в пацієнтів з ГПА у 19%, патологію клапанів серця — у 15%, порушення руху стінок ЛШ — у 65%, зниження ФВ ЛШ — у 50% [75]. Результати іншого випробування при проведенні МРТ показали зміни у 61% осіб з ГПА: у 26% діагностовано перикардит, у 13% — зниження ФВ ЛШ, а у 29% — вогнищеве ураження міокарда. Автори зазначають, що виявлення за допомогою МРТ патології серця на ранніх стадіях розвитку має прогностичні наслідки [81].

У літературі є дані щодо зростання ризику тромбоемболічних подій у хворих на ГПА, однак їхню частоту не з'ясовано. За результатами роботи захворюваність на тромбози глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) становила 7,0 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 4,0-11,4) [66].

## Мікроскопічний поліангіїт

Даних щодо МПА недостатньо, адже раніше МПА класифікували як ВП [3578]. Ураження ССС мають місце у 10-20% пацієнтів із МПА [2, 28, 103]. Однак є відомості про вищу частоту патології серця, за якими у 34,1% осіб із МПА спостерігали АГ, у 17,6% — СН, у 10,6% — перикардит і у 2,4% — ІМ [35]. Згідно з результатами іншого дослідження за участю пацієнтів з АНЦА-СВ, більшість яких страждала на МПА (97%), перикардит був у 46%, ураження міокарда — у 34,6%, порушення ритму серця — у 3,8% та недостатність аортального клапана — у 3,8% [94]. За даними роботи J.K. Ahn et al. (2012), з-поміж 55 пацієнтів із МПА патологію ССС спостерігали у 18,2%, АГ — у 16,4%, кардіоміопатію і СН — у 3,8%, перикардит — у 3,6%, ІМ — у 1,8% [3]. Проте ІМ може бути поширенішим, як і при ВП та інших СВ з ураженням судин дрібного калібру [78, 111]. У пацієнта із МПА описаний ІМ передньої стінки ЛШ як ранній прояв МПА. За даними КГ виявлені оклюзії ПМША, стеноз огинальної гілки ЛКА та ПКА [51]. У літературі наведений випадок фатального ІМ із розвитком гострої СН, а за даними КГ відзначений мінімальний атеросклероз КА [111]. Н. Kobayashi et al. (2011) надали результати спостереження за 78-річною пацієнткою із МПА, в якій за допомогою КТ-ангіографії діагностовано аневризму діаметром 14 мм у місці біфуркації ЛКА. При проведенні КГ

виявлено сакулярну аневризму ЛКА і стенози трьох КА, у зв'язку з чим виконане аортокоронарне шунтування, а згодом і стентування ЛКА (у ділянці аневризми) [52].

У пацієнтів із МПА описані недостатність аортального клапана, екссудативний перикардит і навіть тампонада серця, порушення серцевого ритму (суправентрикулярна та нестійка шлуночкова тахікардія) [49, 51, 95, 103].

## Вузликовий поліартеріїт

Як було зазначено вище, для ВП характерні ураження середніх/дрібних артерій без гломерулонефриту чи васкуліту артеріол, капілярів або венул і відсутність АНЦА [44].

Для ВП характерне ураження нирок (судинний тип патології). При ВП фібриноідний некроз у поєднанні з гострими чи хронічними запальними інфільтратами і фіброзом (залежно від стадії процесу) можуть призводити до потовщення стінок, стенозу, тромбозу, дисекції або утворенню аневризми КА [65]. Для ВП характерне ураження нирок (судинний тип патології), шлунково-кишкового тракту, шкіри, нервової системи, суглобів, м'язів і рідко — легень [93]. Патологію ССС спостерігають у 33-66% пацієнтів із ВП [65, 83]. Однак слід зазначити, що частота ураження ССС коливається від 10% у клінічних випробуваннях до 78% за даними гістологічного дослідження [78]. Ураження ССС є несприятливим прогностичним фактором (ВШ 2,47; 95% ДІ 1,3-4,8) при ВП, що не асоційований із HBV-інфекцією [8].

У хворих на ВП відзначають АГ, коронарит із розвитком стенокардії чи ІМ, застійну СН, порушення ритму та провідності серця, зокрема через ішемію міокарда, й раптову серцеву смерть, рідше — перикардит, міокардит, дилатаційну кардіоміопатію [63, 76-78, 93, 114]. Характерним проявом ураження ССС при ВП є АГ, що виникає внаслідок залучення у патологічний процес артерій нирок і виявляється у 10-34,8% випадків [63, 77, 80, 108].

Коронарит виявляють у 50% випадків ВП [63]. Проте, незважаючи на доволі високу поширеність ураження КА у пацієнтів із ВП, стенокардію відмічали у 2-18%, а діагностований прижиттєво ІМ — у 1-12% [61, 78]. Зміни пошкоджених КА включають формування аневризми, внутрішньосудинний тромбоз, оклюзію, стеноз, дисекцію, які можуть бути причиною розвитку ІМ [45, 63, 114]. Множинні аневризми виявляють у 60-80% хворих на ВП [45]. Слід зауважити, що при ВП зміни КА можуть мати вигляд «намистин на нитці» («beads on a string») [65]. У деяких випадках при ураженні артерій малого калібру під час проведення КГ змін не відзначено [67].

J. Wi et al. (2010) описали розвиток ІМ у 31-річної пацієнтки, яка поступила з боєм у грудній клітці, що тривав понад 30 хв і виник у стані спокою. Три місяці тому діагностовано АГ. За даними КГ виявлені множинні великі аневризми стовбура ЛКА, ПМШГ ЛКА і оклюзія ОГ ЛКА та критичний стеноз дистального сегмента ПМШГ ЛКА і задньої міжшлуночкової гілки ПКА (рис. 3). Окрім того, при проведенні МРТ судин головного мозку мали місце невеликі аневризми, КТ-ангіографії — малі аневризми лівої ниркової артерії. Після імуносупресивної (преднізолон і циклофосфамід) і стандартної терапії ІМ стан хворої покращився [114].

У літературі є повідомлення про раптову смерть у пацієнтів із ВП як наслідок коронариту [103]. За даними автопсії 37 осіб із ВП, у 81,1% виявлений деструктивно-продуктивний васкуліт, що вражає міокард, епікард та артерії невеликого калібру. Найпоширенішими змінами у гострій фазі був панартеріїт з інтраміокардіальними, периваскулярними лімфоцитарними та макрофагальними інфільтратами. У 30% випадків відмічали вузлики вздовж КА. За хронічного перебігу ВП мала місце гіперплазія інтими внаслідок проліферації клітин ендотелію. У 16,7% хворих спостерігали оклюзію КА через проліферацію інтими, фіброз та утворення тромбів, після чого розвинувся ІМ. Ураження серця при ВП включало гіпертрофію ЛШ унаслідок реноваскулярної АГ у 70,3% випадків, інтерстиціальний міокардит був у 10,8% [120].

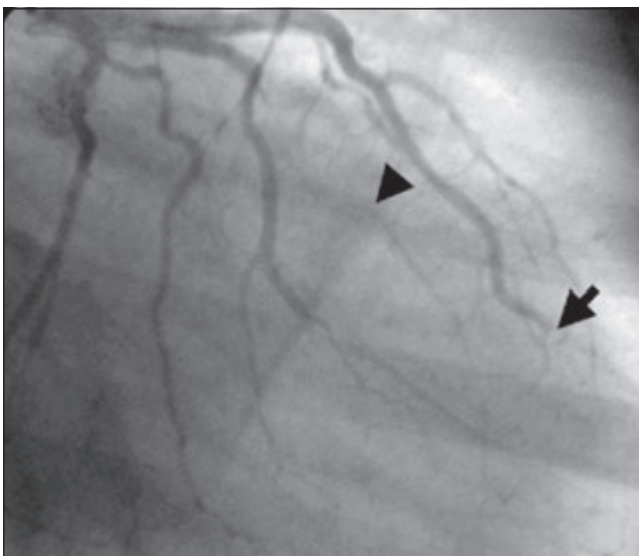


Рис. 2. Дані КГ 35-річного пацієнта з ГПА: оклюзія дистального відділу ПМШГ ЛКА та першої діагональної гілки  
Примітка: Стрілками вказані місця оклюзії.  
Адаптовано за M.N. Lazarus et al., 2006 [56].



Рис. 3. Дані КГ 31-річної пацієнтки з ВП: множинні аневризми стовбура ЛКА, ПМШГ ЛКА, оклюзія огинальної гілки ЛКА  
Примітка: Адаптовано за J. Wi et al., 2010 [114].

У пацієнтів із ВП перикардит виявляють рідко [77]. Залучення у патологічний процес перикарда відзначено у 0-5% осіб із ВП, а за даними автопсій — у третині випадків [78]. За результатами роботи С. Pagnoux et al. (2005), порушення ритму (переважно суправентрикулярні) та провідності серця спостерігали у 2-19% хворих на ВП [78].

А Bourgarit et al. (2005) відмічають, що кардіоміопатія асоційована з високим ризиком смерті (ВШ 3,54; 95% ДІ 1,2-10,7) при ВП, який пов'язаний із НВВ-інфекцією та ЕГПА (ВШ, 3,59; 95% ДІ, 1,6-7,3) [8]. Серцеві шуми виявляють у 28-39% пацієнтів із ВП, однак у більшості випадків вони функціональні. Проте є повідомлення про розвиток мітральної та/або трикуспідальної недостатності в осіб із ВП [78]. За даними літератури коронарит з ІМ та АГ (унаслідок васкуліту ниркових артерій) є основними причинами виникнення СН при ВП [67].

### Діагностика СНВ

Для діагностики ураження серця при СНВ застосовують загальноклінічні дослідження, ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ, КТ, КТ-/МРТ-ангіографію, КГ, позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) [20, 52, 59, 62, 65, 78, 101]. Рекомендоване обстеження щодо АНЦА, але слід мати на увазі, що їхня наявність не є обов'язковою для встановлення діагнозу АНЦА-СВ [20, 59]. Як було зазначено вище, АНЦА зі специфічністю до МПО характерні для ЕГПА і МПА, а наявність антитіл до PR-3 — для ГПА [9, 17, 87, 97]. За даними випробування А. Brucato et al. (2015), АНЦА виявляють у 40-60% пацієнтів з ЕГПА, переважно зі специфічністю до МПО [9].

Позитивні результати біопсії є вирішальними у діагностиці АНЦА-СВ (рівень доказовості 3; ступінь доказовості С; сила рекомендацій 81%). Гістологічні дані, такі як наявність малоімунного гломерулонефриту (pauci-immune glomerulonephritis) або некротизувального васкуліту в будь-якому органі, лишаються золотим стандартом для діагностики АНЦА-СВ [117].

Робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (ESC) розроблений алгоритм діагностики й тактики ведення при ураженні міокарда у пацієнтів з імуні-опосередкованими захворюваннями (ІОЗ), зокрема ЕГПА і ГПА (рис. 4) [11].

### Стратифікація ризику

Для проведення стратифікації ризику в пацієнтів із СНВ The French Vasculitis Study Group 2011 р. переглянула так звану п'ятифакторну шкалу (FFS) і запропонувала п'ять прогностичних факторів ризику, чотири з яких — вік >65 років, ураження серця, шлунково-кишкового тракту, як-от інфаркт, кровотеча чи панкреатит, і підвищення креатиніну в крові >150 мкмоль/л (кожний оцінюється в 1 бал) — пов'язані з несприятливим прогнозом. Водночас п'ятий чинник ризику (ураження ЛОР-органів) корелює із кращим прогнозом (відсутність — 1 бал). Згідно з FFS (2009), смертність пацієнтів із СНВ упродовж п'ятих років при FFS=0 складала 9% (p<0,005), при FFS=1 (наявний 1 із 5 факторів ризику) — 21% (p<0,005), при FFS≥2 (2 або більше) — 40% (p<0,0001) [36].

### Принципи лікування

Для індукції ремісії при АНЦА-СВ і новому ураженні життєво важливих органів або розвитку небезпечних ускладнень рекомендоване сумісне застосування ГК і циклофосфаміду чи ритуксимабу. З цією ж метою при пошкодженні органів, що не загрожують життю пацієнта, доцільно проводити комбіноване лікування ГК і метотрексатом або мікофенолатом мофетиллом. Для підтримання ремісії при АНЦА-СВ призначають комбінацію ГК у низьких дозах та азатіоприн, ритуксимаб, метотрексат чи мофетил мікофенолат [117].

Пацієнтам з ЕГПА і ураженням серця рекомендоване призначення високих доз ГК і циклофосфаміду, антиангінальних препаратів тощо [23, 47]. В осіб з ЕГПА і коронаростазом часто відмічають резистентність до вазодилаторів, але позитивний ефект ГК [92, 104]. Згідно з рекомендаціями EULAR (2016) щодо менеджменту хворих на АНЦА-СВ рекомендовано періодично оцінювати СС-ризик [117].

Медикаментозне лікування пацієнтів із ВП залежить від тяжкості захворювання. Призначення ГК є основною терапією при ВП, за наявності показань можна застосовувати інші імуносупресивні препарати (циклофосфамід, метотрексат, азатіоприн) [108]. Симптоматичне ураження ССС при ВП потребує агресивної імуносупресивної терапії, що покращує несприятливий прогноз хворих [65].

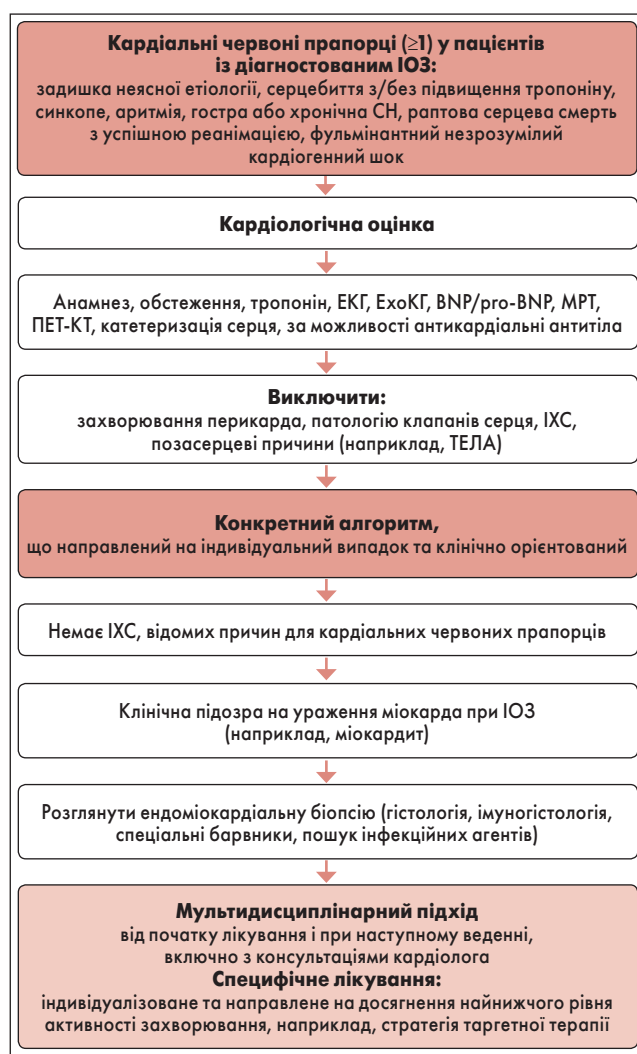


Рис. 4. Ураження міокарда при ІОЗ: діагностика й тактика ведення

Примітка: Адаптовано за A.L.P. Caforio et al., 2017 [11].

Є дані, що ангіографічні зміни можуть регресувати після імуносупресивної терапії [79]. Окрім медикаментозного лікування, пацієнти з СНВ і ураженням серця можуть потребувати хірургічного чи інтервенційного втручання, зокрема реваскуляризації міокарда [6, 7]. Описані випадки імплантації кардіостимулятора, автоматичного кардіовертера-дефібрилятора чи проведення трансплантації серця [9, 21, 63].

### Прогноз

Загальна виживаність пацієнтів із СНВ покращилася з 1980 р. зі зменшенням смертності власне від васкуліту (p=0,03) та патології ССС (p=0,04). Летальні наслідки, пов'язані з васкулітом, на сьогодні є рідкісними, як і через інфекцію, що відображає прогрес у лікуванні СНВ та управлінні побічними ефектами. За даними ретроспективного аналізу 2217 осіб із СНВ (ВП — 16,1%, ГПА — 41,7%, ЕГПА — 22,6%, МПА — 19,6%), частота випадків смерті становила 2,26 на 100 пацієнто-років [43]. Хоча комбінована терапія ГК і циклофосфамідом покращує прогноз хворих на СНВ, у деяких випадках спостерігають фульмінантний перебіг, і такі пацієнти помирають упродовж першого року після встановлення діагнозу [8].

За результатами іншої роботи, 1- і 5-річна виживаність у хворих на СНВ дорівнювала 87,8 і 71,6% відповідно, але була нижчою у таких із МПА (80 і 55%) порівняно з ГПА (95 і 83%, p=0,001), хоча при проведенні багаторфакторного аналізу різниці виявилася незначною. Стандартизований коефіцієнт смертності становив 2,77 (95% ДІ 2,02-3,71) [69]. Виживаність 42 пацієнтів із СНВ без великих СС-подій, як-то ІМ, інсульт, артеріальна

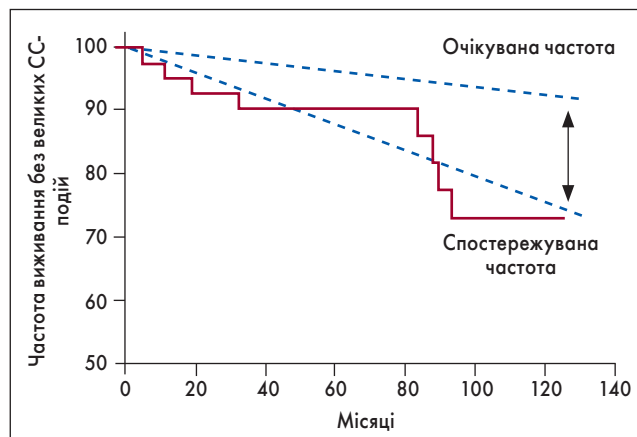


Рис. 5. Виживаність пацієнтів із СНВ без великих СС-подій за методом Каплана — Мейєра

Примітка: Адаптовано за B. Terrier et al., 2014 [105].

реваскуляризація, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії та/або смерть внаслідок ССС, показана на рисунку 5 [105].

За результатами дослідження L. Guillevin et al. (2011), загальна смертність серед хворих на СНВ складала 19,8%: при МПА — 27,5%, ВП — 24,6%, ЕГПА — 13,9% і ГПА — 13,2% (p<0,001) [36]. Як свідчать О. Flossmann et al. (2011), смертність пацієнтів з АНЦА-СВ протягом середнього періоду спостереження, що склав 5,2 року, дорівнювала 25%. Основною причиною летального наслідку за перший рік у 48% була інфекція, у 19% — активний васкуліт, після першого року в 26% — патологія ССС, у 22% — зловживання та у 20% — інфекція; 1-, 2- та 5-річна виживаність становила 88, 85 і 78% відповідно порівняно з розрахунковим показником у популяції — 98, 97 та 92% відповідно. Загальний коефіцієнт смертності з-поміж пацієнтів з АНЦА-СВ склав 2,6 (95% ДІ 2,2-3,1) при порівнянні з контрольною групою (p<0,0001) [27]. Різні показники смертності хворих на АНЦА-СВ отримані за даними досліджень: MEPEX — 51%, CYCAZAREM — 7,4%, CYCLOPS — 16,9% і NORAM — 11,6%. Причинами летальних випадків були власне васкуліт (19%), імуносупресія (28,6%), сепсис (36,5%) [86].

За даними роботи S. Kamali et al. (2010), у пацієнтів із ГПА виживаність упродовж 37 місяців складала 77% [46]. Виживаність хворих на ЕГПА з ураженням серця протягом 10 років становила 89%, внаслідок чого частка летальних наслідків була порівнянною з такою у загальній популяції (стандартизований показник смертності — 1,29). Однак вища смертність спостерігається серед осіб із СН (стандартизований показник смертності — 3,06; 95% ДІ 1,10-6,0) [70]. За результатами випробування J.K. Ahn et al. (2012), смерть при МПА асоційована з оцінкою за Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) >9 на момент діагностики, віком >60 років, наявністю кардіоміопатії та інтерстиціального захворювання легенів. Виживаність пацієнтів із МПА впродовж одного і трьох років складала 93,9 та 89,2% відповідно [3].

За даними ретроспективного дослідження 348 осіб із ВП смертність становила 24,7%. Безрецидивна виживаність протягом п'ятих років дорівнювала 59,4% серед хворих на ВП, що не асоційований із НВВ-інфекцією, порівняно з 67% таких пацієнтів із НВВ-інфекцією [80].

### Висновки

Таким чином, СНВ є мультисистемними захворюваннями, а ураження ССС погіршує прогноз пацієнтів із СНВ. Тому своєчасна й рання діагностика патології серця забезпечує раннє призначення агресивного імуносупресивного лікування, що значно поліпшить прогноз осіб із СНВ.

### Література

- Петелицька Л.Б., Федьков Д.Л., Юр'єва П.О. Сучасні аспекти патогенезу системних некротизуючих васкулітів // Український науково-медичний молодіжний журнал. — 2013. — № 1. — С. 73-75.
- Agard C., Mouthon L., Mahr A., Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? // Arthritis Rheum. — 2003. — 49. — P. 709-715.
- Ahn J.K., Hwang J.-W., Lee J. et al. Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea // Rheumatol Int. — 2012. — 32. — P. 2979-2986.
- Allenbach Y., Seror R., Pagnoux C. et al. French Vasculitis Study Group. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients // Ann Rheum Dis. — 2009. — 68 (4). — P. 564-567.
- Arous S., Bensahi I., Noureddine M., Habbal R. A rare mode of revelation of Wegener's granulomatosis: myocarditis associated with a fibroblastic endocarditis // Pan Afr Med J. — 2016. — 23. — P. 133.
- Benallegue N., Lozach P., Belizna K. et al. Acute coronary vasospasm in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis following NSAID administration // Medicine (Baltimore). — 2016. — 95 (47). — e5259.
- Bitar A.Y., Thompson C.D., Tanet C.W. Coronary artery vasospasm and cardiogenic shock as the initial presentation for EGPA // Journal of Cardiology Cases. — 2016. — Vol. 13 (4). — P. 105-108.
- Bourgarit A., Le Toumelin P., Pagnoux C. et al. French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients // Medicine (Baltimore). — 2005. — 84 (5). — 323-330.
- Brucato A., Maestroni S., Masciocco G. et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome // G Ital Cardiol. — 2015. — 16. — P. 493-500.
- Budanov M., Mitrofanova L., Kozlenok A. et al. Ventricular tachycardia as the first manifestation of Churg-Strauss syndrome // J Cardiol Cases. — 2016. — 15 (2). — P. 61-64.
- Caforio A.L.P., Adler Y., Agostini C. et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease // Eur Heart J. — 2017. — 38 (35). — P. 2649-2662.
- Cereda A.F., Pedrotti P., De Capitani L. et al. Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance // Eur J Intern Med. — 2017. — 39. — P. 51-56.

# Лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних, кульшових та кистьових суглобів

**Остеоартроз (ОА) – найпоширеніша форма артриту, яка вражає понад 300 млн людей у всьому світі та є провідною причиною інвалідності серед літніх осіб. ОА супроводжується деградацією хряща, ремоделюванням кісток, утворенням остеофітів та запаленням синовіальної оболонки, що призводить до розвитку болю, ригідності, набрякості та порушення функції суглоба. Від ОА найчастіше страждають суглоби кінцівок, а терапія недуги передбачає застосування медикаментозних та немедикаментозних стратегій, часто в комбінації. Американська колегія ревматології (ACR) та Фонд боротьби з артритом (AF) 2019 р. розробили рекомендації щодо комплексного лікування ОА кистьових, кульшових та колінних суглобів на підставі оновлених даних доказової медицини. Настанові містять положення, що мають допомогти лікарям та пацієнтам обирати оптимальні серед доступних нині методів терапії. Представляємо до вашої уваги огляд рекомендацій з акцентом на медикаментозному лікуванні.**

## Матеріали й методи

Рекомендації ACR/AF (2019) щодо лікування ОА ґрунтуються на найкращих доступних доказах користі, безпеки та переносимості фізичних, освітніх, поведінкових, психосоціальних, психосоматичних та фармакологічних стратегій, а також консенсусному судженню клінічних експертів. При розробці настанов автори спиралися на систему оцінки доказовості та сили клінічних даних (GRADE). Відповідно до неї рекомендація може підтримувати чи не підтримувати зазначене втручання і бути настійною або умовною (Guyatt et al., 2008). В основу рекомендацій 2019 р. покладений систематичний огляд даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), виконаний авторами S.L. Kolasinski et al., на відміну від документа 2012 р., що базувався на результатах метааналізів інших науковців (Hochberg et al., 2012). До оновлених настанов включені систематичні огляди незалежних дослідників, що містять важливу додаткову інформацію,

наприклад, щодо віддалених несприятливих подій, які не можна зафіксувати у короткочасних РКД.

Автори проводили пошук англomовних публікацій, які вийшли до серпня 2018 р. Загалом над створенням настанов працювали: керівна група, що контролювала та координувала проєкт на основі принципів PICO (популяція, втручання, порівняння, наслідки); команда, яка займалася оглядом джерел літератури та узагальненням даних; експертна колегія, що брала участь у формуванні клінічних питань; консенсусна група (лікарі-ревматологи, терапевти, фізіотерапевти, фахівці з трудотерапії та пацієнти), яка оцінювала переваги та недоліки доступних лікувальних тактик; окрема незалежна група пацієнтів.

## Рекомендації

Комплексний підхід до ведення осіб з ОА може включати освітні, поведінкові, психосоціальні, фізичні, психологічні та фармакологічні методи лікування (топічна, пероральна форма препаратів, внутрішньосуглобові засоби). Певні терапевтичні аспекти застосовуються до всіх хворих на ОА для контролю симптомів. В окремих пацієнтів з цією метою може бути достатньо застосування однієї з зазначених стратегій, інші ж потребуватимуть використання низки методів послідовно або в комбінації, що є суто індивідуальним. Деякі рекомендації стосуються конкретного суглоба, наприклад кульшового, колінного, надколінно-стегнового, зап'ястно-п'ястного суглоба (ЗПС) великого пальця, або окремої групи пацієнтів (наприклад, з ерозивним ОА). Алгоритм комплексного підходу до ведення осіб з ОА наведений на рисунку 1 на основі сили рекомендацій. На рисунку 2 узагальнено лікувальні тактики, які призначати недоцільно.

Автори зауважують, що при прийнятті рішень стосовно лікування клініцист має враховувати індивідуальні характеристики, клінічний стан та побажання пацієнта.

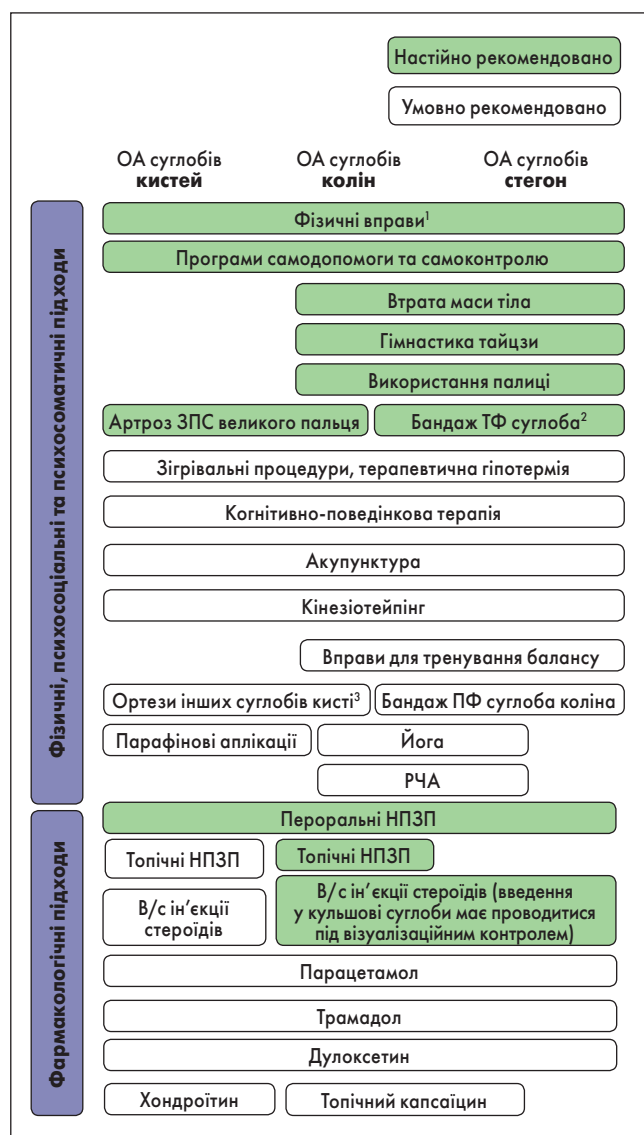
Дані настанови призначені для осіб з ОА, які не мають специфічних протипоказань до рекомендованої терапії. Однак у кожному випадку слід оцінювати аспекти, які можуть вплинути на вибір оптимального лікувального підходу:

- наявність супутніх захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, серцево-судинні патології, серцева недостатність, ризик шлунково-кишкової кровотечі, хронічна хвороба нирок тощо, які можуть збільшувати ризик виникнення побічних ефектів при використанні певних фармакологічних засобів;
- наявність травм;
- тяжкість захворювання;
- хірургічні втручання в анамнезі;
- доступність медичних послуг (можливість відвідувати медзаклад та суміщати лікування з роботою, вартість терапії, страхове покриття).

Таку оцінку необхідно провести до призначення індивідуального режиму терапії. При визначенні фармакологічних методів лікування варто розпочинати із застосування препаратів, що мають найменшу системну токсичність.

У пацієнтів можуть бути наявні різноманітні додаткові симптоми, пов'язані з болем та функціональними обмеженнями, зумовленими ОА та/або коморбідними захворюваннями. До них належать розлади настрою, як-от депресія і тривога, порушення сну, хронічний генералізований біль, неможливість впоратися із проблемною ситуацією тощо. Заходи, спрямовані на поліпшення настрою та фізичної форми, зменшення стресу, боротьбу з безсонням, корекцію маси тіла, здатні покращити загальне самопочуття та успішність лікування хворого. Як зазначили A.C. Skelly et al. (2018), втручання, користь яких було продемонстровано при терапії хронічного болю, можуть бути дієвими при ОА, навіть якщо дані щодо цієї групи пацієнтів обмежені.

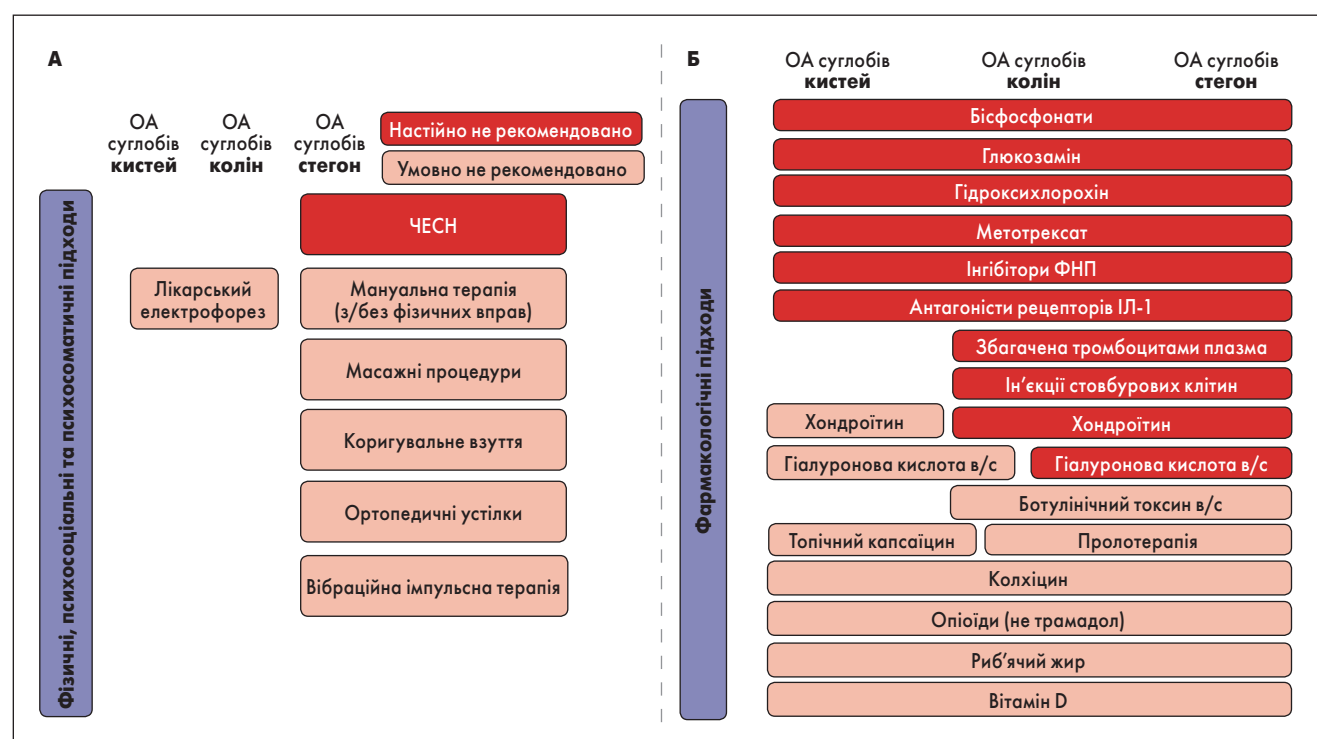
На думку авторів, рекомендації стосовно фізичного, психосоціального та психосоматичного підходів передбачають, що пацієнт додаватиме подібні втручання до стандартного лікування, якщо не вказано інше. Відповідно до настанов, стандартна терапія включає використання безрецептурних пероральних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та/або парацетамолу в максимальних рекомендованих дозах або таких, які найліпше переносяться, про що зазвичай свідчать дані клінічних досліджень нефармакологічних методів терапії.



**Рис. 1. Рекомендовані методи лікування ОА колінних, кульшових та кистьових суглобів**

Примітки: РЧА – радіочастотна абляція; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; в/с – внутрішньосуглобовий.

<sup>1</sup> Вправи для колінного та кульшового суглобів можуть включати ходьбу, силові навантаження, зміцнення нервово-м'язового апарату та водні вправи; при належному нагляді можливо отримати позитивний результат; <sup>2</sup> рекомендації щодо носіння бандажу для колінного суглоба: при ОА тибіофemorального (ТФ) суглоба (настійно рекомендовано), пателофemorального (ПФ) суглоба (умовно рекомендовано); <sup>3</sup> рекомендації щодо носіння ортезу на кисті: неопреновий або жорсткий ортез на ЗПС великого пальця (настійно рекомендовано), ортези для суглобів кисті, крім ЗПС великого пальця (умовно рекомендовано). Адаптовано за S.L. Kolasinski et al., 2019.



**Рис. 2. Нерекондовані методи лікування ОА суглобів колінних, кульшових та кистьових суглобів**

Примітки: ЧЕСН – черезшкірна електрична стимуляція нерва; ФНП – фактор некрозу пухлини; ІЛ-1 – інтерлейкін 1; в/с – внутрішньосуглобово. Адаптовано за S.L. Kolasinski et al., 2019.

Фармакологічне лікування

Рекомендації щодо медикаментозного лікування у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та кистьових суглобів наведені у таблиці.

*Застосування топічних НПЗП настійно рекомендоване пацієнтам з ОА колінного суглоба та умовно рекомендоване особам з ОА суглобів кисті*

Відповідно до принципу, за яким слід віддавати перевагу лікам із найменшою системною дією, пріоритетним вибором мають бути НПЗП для місцевого використання, а не пероральні форми (Rannou et al., 2016). Через відсутність прямих доказів ефективності призначенню топічних форм НПЗП при ОА суглоба кисті надано умовну рекомендацію. Застосування даних препаратів при ОА кульшового суглоба не вивчали у зв’язку з сумнівною користю, адже він знаходиться досить глибоко відносно поверхні шкіри.

*Призначення топічної форми капсаїцину умовно рекомендоване пацієнтам з ОА колінних і кистьових суглобів та умовно не рекомендоване особам з ОА суглобів кисті*

Присудження такої сили рекомендації щодо лікування ОА колінного суглоба пов’язане з незначними розмірами ефекту й широкими довірчими інтервалами у доступній літературі. Також автори настанов умовно не рекомендують використовувати топічну форму капсаїцину при ОА кистьових суглобів через брак прямих доказів щодо позитивного результату та підвищений ризик потрапляння препарату в очі. Стосовно ОА кульшового суглоба, лікарський засіб навряд чи матиме значущу користь, тож його застосування не вивчали (з тієї ж причини, що й топічні форми НПЗП). Даних для надання рекомендацій щодо терапії місцевими препаратами лідокаїну при ОА недостатньо.

*Використання пероральних НПЗП настійно рекомендоване пацієнтам з ОА суглобів коліна, стегна та/або кисті*

Слід зауважити, що призначення пероральних НПЗП залишається основним принципом фармакотерапії ОА незалежно від анатомічного розташування. Короточасну ефективність даних ліків встановлено

у багатьох випробуваннях. Хоча у цих настановах не розглядаються відносні переваги окремих НПЗП, наявні дані дозволяють припустити, що деякі з них мають сприятливіший профіль безпеки, ніж інші (Chan et al., 2017; Nissen et al., 2016; Solomon et al., 2017). Із метою зниження ризику розвитку побічних ефектів, асоційованих із таким лікуванням, варто застосовувати препарати у найменших ефективних дозах та за можливості якомога менш тривало.

*Внутрішньосуглобові ін’єкції глюкокортикоїдів настійно рекомендовано застосовувати пацієнтам із ОА колінних та/або кульшових суглобів та умовно рекомендовано – особам з ОА суглобів кисті*

Результати досліджень, присвячених вивченню внутрішньосуглобових ін’єкцій глюкокортикоїдів, показали їхню короточасну ефективність при ОА колінного суглоба. З огляду на брак доказів щодо використання при ОА кистьових суглобів такої терапії надано умовну рекомендацію. Крім того, недостатньо даних, щоб віддати перевагу тому чи іншому препарату короткої або тривалої дії, а також застосуванню низьких чи високих доз. Як вважають T.E. McAlindon et al. (2017), застосування деяких стероїдів (або певна частота їхніх ін’єкцій) призводить до деградації хряща, але клінічну значущість цього висновку не було підтверджено, тим паче що зміна товщини хряща не асоціювалася з посиленням болю, погіршенням функціонування або іншими рентгенологічними ознаками.

*Внутрішньосуглобові ін’єкції глюкокортикоїдів при ОА кульшових суглобів настійно рекомендовано використовувати під ультразвуковим контролем*

Ультразвуковий контроль при введенні ін’єкцій стероїдів забезпечує точну доставку препарату в суглоб, але при ОА колінних та кистьових суглобів у цьому немає потреби. Однак візуальний контроль за допомогою ультразвукового апарата при застосуванні ін’єкцій у кульшові суглоби настійно рекомендований.

*Застосування внутрішньосуглобових ін’єкцій саме глюкокортикоїдами, а не іншими препаратами умовно рекомендоване хворим на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

Зазвичай при ОА суглобів кінцівок умовно рекомендоване внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів, а не інших засобів, зокрема препаратів гіалуронової кислоти. Проведено недостатньо прямих порівняльних досліджень, але докази щодо ефективності ін’єкцій глюкокортикоїдів є значно потужнішими, ніж стосовно інших препаратів.

*Терапія парацетамолом умовно рекомендована пацієнтам з ОА суглобів колін, стегон та/або кистей*

За результатами клінічних випробувань, розмір ефекту парацетамолу при ОА суглобів колін, стегон та/або кистей несуттєвий, а дані метааналізу свідчать, що монотерапія препаратом може бути недієвою (Da Costa et al., 2017). Триваліше лікування не є ефективнішим за приймання плацебо для більшості хворих. Тож автори настанов дійшли висновку, що для переважної частки пацієнтів парацетамол не є ефективним. Проте через непереносимість або протипоказання до терапії НПЗП парацетамол може бути корисним для короточасного та епізодичного застосування. Необхідний регулярний моніторинг гепатотоксичності у хворих, які отримують парацетамол на постійній основі, особливо при рекомендованій максимальній дозі 3 г/добу, розділеній на частини.

*Лікування дулоксетином умовно рекомендоване хворим на ОА суглобів колін, стегон та/або кистей*

Незважаючи на те що ефективність дулоксетину переважно вивчали у пацієнтів із ОА колінних суглобів, найімовірніше, вона є зіставною і щодо ОА кульшових та кистьових суглобів. Для терапії хронічного болю використовувалися різні лікарські засоби центральної дії (як-от прегабалін, габапентин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, трициклічні антидепресанти), проте лише стосовно дулоксетину є належні докази для надання рекомендації щодо застосування при ОА. Однак при спільному прийнятті рішення лікарем та пацієнтом щодо індивідуального лікування мають бути розглянуті усі вищезазначені препарати. Зважаючи на ефективність цих засобів щодо зменшення болю загалом, їхнє використання може стати прийнятною мішенню для вивчення впливу в осіб з ОА у майбутніх дослідженнях. За наявними даними, дулоксетин корисний при ОА у монотерапії або в поєднанні з НПЗП, однак необхідно контролювати переносимість та побічні реакції, пов’язані з його використанням. Рекомендацій щодо ефективності інших препаратів центральної дії у хворих на ОА не сформовано через брак відповідних досліджень.

*Застосування трамадолу умовно рекомендоване у пацієнтів з ОА колінного та/або кульшового суглоба*

У дослідженні J.W. Busse et al. (2018) було продемонстровано незначний сприятливий ефект полегшення неракового болю при довгостроковому (від 3 місяців до 1 року) лікуванні опіоїдами. Проте за певних обставин застосування трамадолу та інших опіоїдів може бути доцільним при ОА, зокрема, за наявності у хворих протипоказань до НПЗП, неефективності інших терапевтичних підходів або неможливості хірургічних втручань. Визнано як потенційну можливість формування залежності при використанні цих препаратів, так і потребу в них за умови недієвості інших терапевтичних методів. Однак даних РКД щодо використання трамадолу та інших опіоїдів упродовж періоду, що перевищує рік, немає. У клінічних випробуваннях було показано деяку симптоматичну ефективність цих ліків, хоча побоювання відносно можливого розвитку небажаних явищ лишаються.

| Таблиця. Рекомендації щодо фармакотерапії у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та кистьових суглобів                                                                                                       |                                           |         |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|----------|
| Терапевтичні стратегії                                                                                                                                                                                     | Суглоби                                   |         |          |
|                                                                                                                                                                                                            | Кистьові                                  | Колінні | Кульшові |
| Топічні форми НПЗП                                                                                                                                                                                         |                                           |         |          |
| Топічна форма капсаїцину                                                                                                                                                                                   |                                           |         |          |
| Пероральні НПЗП                                                                                                                                                                                            |                                           |         |          |
| Внутрішньосуглобові ін’єкції глюкокортикоїдів                                                                                                                                                              |                                           |         |          |
| Внутрішньосуглобові ін’єкції глюкокортикоїдів під ультразвуковим контролем                                                                                                                                 |                                           |         |          |
| Внутрішньосуглобові ін’єкції глюкокортикоїдів порівняно з іншими ін’єкціями                                                                                                                                |                                           |         |          |
| Парацетамол                                                                                                                                                                                                |                                           |         |          |
| Дулоксетин                                                                                                                                                                                                 |                                           |         |          |
| Трамадол                                                                                                                                                                                                   |                                           |         |          |
| Опіоїди (не трамадол)                                                                                                                                                                                      |                                           |         |          |
| Колхіцин                                                                                                                                                                                                   |                                           |         |          |
| Риб’ячий жир                                                                                                                                                                                               |                                           |         |          |
| Вітамін D                                                                                                                                                                                                  |                                           |         |          |
| Бісфосфонати                                                                                                                                                                                               |                                           |         |          |
| Глюкозамін                                                                                                                                                                                                 |                                           |         |          |
| Хондроїтину сульфат                                                                                                                                                                                        |                                           |         |          |
| Гідроксихлорохін                                                                                                                                                                                           |                                           |         |          |
| Метотрексат                                                                                                                                                                                                |                                           |         |          |
| Внутрішньосуглобові ін’єкції гіалуронової кислоти                                                                                                                                                          | Зап’ястно-п’ястний суглоб великого пальця |         |          |
| Внутрішньосуглобові ін’єкції ботулотоксину                                                                                                                                                                 |                                           |         |          |
| Пролотерапія                                                                                                                                                                                               |                                           |         |          |
| Збагачена тромбоцитами плазма                                                                                                                                                                              |                                           |         |          |
| Ін’єкції стволових клітин                                                                                                                                                                                  |                                           |         |          |
| Біологічні препарати (інгібітори фактора некрозу пухлини, антагоністи рецепторів інтерлейкіну 1)                                                                                                           |                                           |         |          |
| Примітки: зеленим кольором позначено те, що настійно рекомендовано, блакитним – умовно рекомендовано, рожевим – умовно не рекомендовано, червоним – настійно не рекомендовано, білим – рекомендацій немає. |                                           |         |          |
| Адаптовано за S.L. Kolasinski et al., 2019.                                                                                                                                                                |                                           |         |          |

## Початок на стор. 46

При розгляданні можливості призначення терапії опіоїдами слід віддавати перевагу трамадолу (умовно рекомендований) перед іншими препаратами даної групи.

*Опіоїди (але не трамадол) умовно рекомендовано використовувати в осіб із ОА колінного, кистьового та/або кульшового суглоба з огляду на окремі обставини, особливо якщо альтернативні варіанти вичерпано*

Як зазначалося вище, наявні дані свідчать про незначні переваги тривалої опіоїдної терапії та високий ризик токсичності й формування залежності від цих препаратів. Тож доцільно застосовувати опіоїди в найменших ефективних дозах упродовж якомога коротшого періоду. Це твердження підкріплене даними систематичного огляду та метааналізу, згідно з якими полегшення симптомів під час довгострокової опіоїдної терапії у пацієнтів із нераковим хронічним болем було несуттєвим (Busse et al., 2018).

*Застосування колхіцину умовно рекомендоване у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

У двох невеликих дослідженнях колхіцин продемонстрував анальгезивний ефект при ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів, але якість даних була низькою. Крім того, при лікуванні колхіцином можливе виникнення потенційних несприятливих явищ, а також взаємодія з іншими ліками.

*Риб'ячий жир умовно рекомендований хворим на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

Риб'ячий жир — одна з найпоширеніших харчових добавок (Clarke et al., 2015). Проте лише в одному дослідженні вивчали його можливий ефект при ОА. Отримані дані не виявили ефективності вищої дози риб'ячого жиру порівняно з нижчою.

*Вітамін D умовно рекомендовано застосовувати в осіб з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

У низці випробувань показано незначний розмір ефекту від лікування осіб з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів вітаміном D, тоді як в інших — жодного, до того ж об'єднання даних дало нульові результати. У серії досліджень також було отримано обмежені й сумнівні переваги від приймання вітаміну D (Ong et al., 2018; Pilz et al., 2016).

*Лікування бісфосфонатами настійно не рекомендоване в осіб із ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

Результати невеликого дослідження ефективності використання пероральних бісфосфонатів показали ймовірну анальгетичну дію препаратів при ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів. Проте переважна більшість даних не свідчить про поліпшення болю або функціональних результатів у хворих на ОА при застосуванні цих засобів.

*Застосування глюкозаміну настійно не рекомендоване у пацієнтів з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

Вплив препаратів глюкозаміну у хворих на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів вивчали в багатьох випробуваннях. Однак розбіжності опублікованих результатів щодо дієвості лікарських засобів викликали серйозні занепокоєння дослідників (Runhaar et al., 2017; Wandel et al., 2010). Крім того, бракує чіткої біологічної основи розуміння того, як ефективність може варіювати залежно від типу солі глюкозаміну. До того ж результати з найменшою систематичною похибкою не виявили важливих переваг засобу перед плацебо. Якщо у попередніх настановах лікування глюкозаміном було умовно рекомендоване, то сила оновлених доказів свідчить про брак

дієвості та вищий ефект плацебо. Хоча потенційна токсичність глюкозаміну низька, у деяких пацієнтів, які його приймають, може спостерігатися підвищення рівня глюкози в сироватці крові (Biggee et al., 2007).

*Хондроїтину сульфат настійно не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із ОА колінного та/або кульшового суглоба, як і комбіновані засоби, що включають глюкозамін та хондроїтину сульфат, але зазвичай умовно рекомендовано особам з ОА суглобів кисті*

В одному дослідженні показано анальгетичну ефективність хондроїтину сульфату при ОА кистьових суглобів без ознак шкоди.

*Гідроксихлорохін настійно не рекомендовано призначати хворим на ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

Результати добре спланованих РКД, в яких вивчали вплив гідроксихлорохіну в пацієнтів із ерозивною формою ОА, не продемонстрували ефективності препарату.

*Використання метотрексату настійно не рекомендоване в осіб з ОА колінних, кульшових та/або кистьових суглобів*

За даними добре спланованих РКД, присвячених вивченню ефекту метотрексату в пацієнтів із ерозивною формою ОА, препарат виявився недієвим.

*Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти умовно не рекомендовано застосовувати у пацієнтів із ОА суглобів коліна та/або ЗПС великого пальця і настійно не рекомендовано — в осіб з ОА кульшового суглоба*

У попередніх систематичних оглядах повідомлялося про очевидні переваги ін'єкцій гіалуронової кислоти при ОА. Проте в них не було враховано ризику систематичної похибки окремих первинних досліджень. Відповідно до оновлених даних, про користь гіалуронової кислоти при ОА повідомлялося за результатами випробувань із високою вірогідністю викривлення результатів. На відміну від цього, метааналіз A.W. Rutjes et al. (2011) показав, що у роботах із низьким ризиком систематичної похибки розмір ефекту ін'єкцій гіалуронової кислоти порівняно з таким фізіологічного розчину наближався до нуля. Проте у клінічній практиці використання ін'єкцій гіалуронової кислоти в пацієнтів з ОА колінного суглоба за неадекватної відповіді на нефармакологічні методи терапії, НПЗП (для місцевого та перорального застосування) та стероїди (внутрішньосуглобово) зумовлює більші переваги, ніж відсутність будь-якого лікування (Zhang, Doherty, 2018). Таким чином, умовну рекомендацію проти використання ін'єкцій гіалуронової кислоти було надано в контексті необхідності спільного прийняття рішення лікарем та хворим. При цьому їм має бути відомо про обмежені докази користі такої терапії, коли інші альтернативи вичерпано або задовільних результатів, пов'язаних із ними, немає.

На противагу, дані щодо відсутності ефекту використання ін'єкцій гіалуронової кислоти при ОА кульшового суглоба є переконливими. Тому автори рекомендацій наголошують не рекомендувати призначення такої терапії.

*Внутрішньосуглобові ін'єкції ботулотоксину умовно не рекомендовано застосовувати у пацієнтів з ОА колінних та/або кульшових суглобів*

Результати невеликої кількості випробувань, присвячених вивченню внутрішньосуглобового використання ботулінічного токсину при ОА суглобів коліна чи стегна, свідчать про недостатню ефективність препарату. Таке лікування не оцінювали у хворих на ОА кистьових суглобів, відповідно, жодних рекомендацій не надано.

*Проліфераційна терапія умовно не рекомендована в осіб з ОА колінних та/або кульшових суглобів.*

В обмеженій кількості випробувань за участю невеликої вибірки пацієнтів показано незначний розмір

ефекту пролотерапії при ОА колінного або кульшового суглоба. Однак у дослідженнях були наявні суттєві розбіжності щодо режимів ін'єкцій, місць введення та препаратів порівняння. До того ж доцільність такого лікування не було оцінено при ОА суглобів кисті, отже, рекомендацій щодо його застосування немає.

## Обговорення

У контексті акцентування уваги на медикаментозних стратегіях при ОА в настановах ACR/AF (2019) були надані настійні рекомендації щодо ефективності застосування топічних форм НПЗП при ОА колінного суглоба та пероральних — при ОА кистьових, колінних та/або кульшових суглобів, а також внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів при ОА суглобів коліна та/або стегна. Умовні рекомендації автори надали щодо лікування НПЗП для місцевого застосування, внутрішньосуглобовими ін'єкціями стероїдів та хондроїтином сульфатом (при ОА кистьових суглобів), топічною формою капсаїцину (при ОА суглоба коліна), парацетамолом, дулоксетином і трамадолом. Для деяких пацієнтів із патологією помірного ступеня тяжкості, які потребують призначення фармакотерапії, топічні форми НПЗП є варіантом першого вибору. Для інших хворих, особливо тих, які страждають на ОА кульшового суглоба або поліартрикулярні ураження, доцільнішим є застосування пероральних НПЗП. Доцільність використання інших пероральних засобів, зокрема парацетамолу та опіоїдів, надалі вивчатиметься у межах досліджень (Rubin, 2019; Zeng et al., 2019; Leopoldino et al., 2019).

Незважаючи на наявні терапевтичні методи при веденні осіб з ОА, деякі пацієнти можуть не досягти належного контролю симптомів, інші ж мають несприятливі наслідки, пов'язані з їхнім використанням. За цих умов клініцисти повинні обирати лікувальні тактики з найнижчим ризиком шкоди. Щодо тлумачення деяких отриманих доказів точаться суперечки, особливо це стосується застосування глюкозаміну та хондроїтину, а також внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти. Однак процес оновлення рекомендацій дозволяє перевірити актуальні дані літератури та виявити критичні прогалини в доступній інформації щодо найкращої клінічної практики.

Серед обмежень, що могли вплинути на результати, на думку авторів настанов, варто виділити використання результатів короточасних РКД. Адже в них неможливо отримати адекватні прогностичні дані щодо такого складного захворювання, як ОА, за якого патофізіологічні процеси повільно прогресують протягом десятиліть. Окрім того, на формування остаточних рекомендацій могли вплинути: систематична похибка, пов'язана з наданням переваги публікаціям із позитивними результатами випробувань перед такими з негативними результатами; неадекватне засліплення та недостатнє забезпечення активними препаратами порівняння та плацебо-альтернативами.

## Висновки

Підсумовуючи, автори рекомендацій зазначають, що для надання оптимальної медичної допомоги потрібне застосування комплексного мультимодального підходу до терапії осіб з ОА кистьових, кульшових та/або колінних суглобів у контексті спільного прийняття рішень лікарем і хворим для вибору найбільш безпечного та ефективного лікування. Необхідне подальше проведення якісних клінічних досліджень із метою пошуку й розробки дієвих методів терапії, вдосконалення та індивідуалізації стратегій ведення пацієнтів з ОА. Важливі напрями випробувань мають включати, з-поміж іншого, оцінку належного використання пероральних, топічних та ін'єкційних форм препаратів, зокрема у поєднанні, та вивчення ефективності засобів для профілактики та лікування ОА, яким притаманні нові механізми дії.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті  
[www.onlinelibrary.wiley.com](http://www.onlinelibrary.wiley.com)

# Діагностика та лікування гігантоклітинного артеріїту

**Гігантоклітинний артеріїт (ГКА) – васкуліт великих артерій, що вражає осіб похилого віку, з найвищою захворюваністю у групі 70-79 років. ГКА характеризується запаленням стінок артерій великого та середнього калібру, гіперплазією інтими. Це невідкладний стан, що потребує швидкого початку лікування навіть у випадках обґрунтованої підозри, перш ніж діагноз буде остаточно підтверджений. На основі найкращої практики і доказової бази 2020 р. Британське товариство ревматологів (BSR) розробило оновлені рекомендації щодо діагностики й терапії пацієнтів із ГКА. Представляємо до вашої уваги ключові положення цього документа.**

Ішемія органів, які живляться від уражених артерій, залежно від локалізації зумовлює розвиток типових клінічних проявів ГКА у вигляді переміжної дисфункції жувальних м'язів, язика або кінцівок. Унаслідок артеріальної оклюзії ГКА може ускладнюватися втратою зору або інсультом [5, 6]. Наприклад, за даними дослідження, проведеного у Великій Британії, з 271 випадку ГКА частота незворотної втрати зору становила 17%, інсульту – 1% [7].

Головний біль, чутливість скальпу, переміжна дисфункція нижньої щелепи, втрата зору та інсульт класифікуються як черепні прояви ГКА [4]. Зазвичай при ГКА наявне також запалення аорти та/або її проксимальних гілок, що часто кваліфікують як «васкуліт великих артерій поза межами голови і шиї» (ВА-ГКА). Такий васкуліт може бути асимптомним або проявлятися неспецифічними загальними симптомами, як-от лихоманка чи схуднення. Візуалізаційні методи дослідження при ГКА демонструють залучення великих судин, зазвичай із деяким ступенем аортиту до 83% випадків [8]. Це запалення великих артерій може надалі призводити до розвитку стенозів, аневризми, дилатацій, дисекцій або розривів [9]. Пацієнти з ВА-ГКА звертаються до лікаря із проявами системного запального синдрому, який може набувати форми ревматичної поліміалгії (РПМ), без класичних черепних проявів ГКА [4]. Справжня поширеність такого поєднання невідома, оскільки хворим на РПМ зазвичай не призначають візуалізаційні обстеження судин.

ГКА як невідкладний стан потребує негайного початку лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) незалежно від етапу медичної допомоги та спеціальності лікаря, який запідозрив це захворювання. Останніми роками з'явилося багато нових даних щодо діагностики та терапії ГКА, тому порівняно з попередніми рекомендаціями BSR 2010 р. нова редакція містить суттєві зміни [10]. Розроблена настанова охоплює питання надання допомоги пацієнтам із підозрою та підтвердженим діагнозом ГКА. Не враховано аспекти лікування артеріїту Такаюсу та РПМ (якщо не поєднується із ГКА).

## Сила рекомендацій та якість доказів

Якість доказів оцінювали згідно з методикою GRADE за наступною градацією [20, 21]:

**1. Докази високої якості** (позначені +++) – дуже мала ймовірність того, що подальші дослідження змінять оцінку ефекту.

**2. Докази середньої якості** (++) – подальші дослідження можуть змінити оцінку ефекту.

**3. Докази низької якості** (+) – подальші дослідження з високою ймовірністю змінять оцінку ефекту.

**4. Докази дуже низької якості** (–) – будь-яка оцінка ефекту є дуже неточною.

З огляду на якість доказів були розроблені рекомендації у формі відповідей на ключові клінічні запитання. Методика GRADE передбачає два рівні рекомендації, як-от «сильна» та «опціональна» [24]. Рівень рекомендації визначається не лише якістю доказів, але й співвідношенням потенційних бажаних і небажаних ефектів, потребами та очікуваннями

пацієнтів, доступністю ресурсів. З урахуванням всіх розглянутих чинників робоча група приймала рекомендації шляхом голосування, і кожній присвоювали рівень консенсусу за 10-бальною шкалою.

## Ключові принципи

### Як лікувати пацієнта з підозрою на ГКА?

Хворому з обґрунтованою підозрою на ГКА слід негайно призначити високу дозу ГКС (рівень консенсусу 9,61). Під «обґрунтованою підозрою» мається на увазі, що ГКА більшою мірою, ніж інші стани відповідає симптомам пацієнта. Ризик побічних ефектів короткочасної терапії ГКС вважається прийнятно низьким, якщо при подальшому обстеженні хворому буде встановлено інший діагноз.

### Як швидко спеціаліст має оглянути пацієнта з підозрою на ГКА?

ГКА – невідкладний стан. Клінічний маршрут особи з підозрою на ГКА слід розробити для кожного закладу охорони здоров'я, зокрема для лікарів первинної ланки та відділень невідкладної допомоги. Ідеально, якщо фахівець огляне пацієнта впродовж одного робочого дня,

в будь-якому разі – не пізніше ніж трьох днів (рівень консенсусу 9,17). При підозрі на ГКА слід розпочинати терапію ГКС на первинній ланці, не чекаючи консультації фахівця. За результатами ретроспективних досліджень, первинне діагностичне обстеження та лікування в межах перших 24 годин знижує ризик втрати зору [27, 28].

### До кого слід спрямовувати осіб із підозрою на ГКА?

Ідеально, якщо пацієнта впродовж першої доби огляне ревматолог із досвідом лікування ГКА, а у разі наявності очних симптомів – також офтальмолог (рівень консенсусу 9,61).

### Які обстеження достатньо провести, щоб розпочати терапію?

Перед початком терапії ГКС або відразу ж після введення першої дози слід задокументувати симптоми та ознаки, зробити загальний аналіз крові з гемограмою, визначити С-реактивний білок (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). При обґрунтованій підозрі на ГКА першу дозу ГКС потрібно вводити, не очікуючи на результати з лабораторії (рівень консенсусу 9,61).

| Табл. 1. Рекомендований перелік обстежень, які слід проводити пацієнтам із підозрою на ГКА                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Анамнез і первинний огляд                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Обстеження                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"><li>Вимірювання зросту і ваги</li><li>Оцінювання проявів ГКА, що можуть вплинути на прогноз: гарячка, пітливість, втрата ваги, ішемічні ураження (переміжна дисфункція щелепи, язика)</li><li>Аналіз симптомів та ознак, що вказують на ураження позачерепних артерій, як-от синці, різний артеріальний тиск на руках, переміжна кульгавість</li><li>Огляд офтальмолога за наявності порушень зору</li><li>Оцінка анамнезу приймання ліків та супутніх станів, що можуть впливати на безпеку терапії ГКС, як-то інфекції, гіпертонія, ЦД, остеопороз, низькотравматичні переломи, дисліпідемія, пептична виразка, психічні розлади</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>Маркери активності ГКА: СРБ, ШОЕ або в'язкість плазми, повна гемограма (при ГКА може збільшуватися кількість тромбоцитів)</li><li>Електрофорез білків сироватки, визначення співвідношення білка Бенс-Джонса в сечі / вільних легких ланцюгів імуноглобулінів сироватки, якщо ШОЕ підвищена непропорційно до СРБ</li><li>Глюкоза плазми, лабораторні тести функції печінки, нірок, кальцій, лужна фосфатаза</li><li>Скринінгові тести на серйозні інфекції згідно з локальними протоколами (наприклад, рентгенографія органів грудної клітки, інші тести на латентний туберкульоз)</li><li>Скринінгові тести на остеопороз (тиреотропний гормон, вітамін D, мінеральна щільність кісток або двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія)</li></ul> |

| Табл. 2. Рекомендовані режими терапії ГКС              |                                                              |                                                                             |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Добова доза преднізолону                               | Етапи зниження дози                                          | Коментарі                                                                   |
| 40-60 мг – початкова доза для пацієнтів з активним ГКА | Продовжувати до зникнення симптомів та маркерів гострої фази | Мета – індукція клінічної ремісії                                           |
| Ремісія за приймання дози >20 мг                       | Знижувати на 10 мг через два тижні                           | Намагатися знизити дозу до 20 мг через 4-8 тижнів після входження у ремісію |
| Ремісія за приймання дози 10-20 мг                     | Знижувати на 2,5 мг через 2-4 тижні                          | При поверненні симптомів на етапі зниження дози див. табл. 3                |
| Ремісія за приймання дози <10 мг                       | Знижувати на 1 мг через 1-2 місяці                           |                                                                             |

| Табл. 3. Симптоми, які можуть вказувати на рецидив ГКА на етапі відміни ГКС, рекомендовані дії для дообстеження і корекції терапії                   |                                                                |                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Симптоми                                                                                                                                             | Інтерпретація                                                  | Дії                                                                                                                                                                          |
| Повернення головного болю                                                                                                                            | Можливо, рецидив ГКА без ішемічних проявів                     | Повернутися до попередньої (вищої) дози преднізолону                                                                                                                         |
| Переміжна дисфункція нижньої щелепи або язика                                                                                                        | Можливо, рецидив ГКА з ішемічними проявами                     | Розглянути можливість приймання високих доз преднізолону перорально (40-60 мг) та інших рекомендованих при ГКА препаратів                                                    |
| Втрата маси тіла, лихоманка, анемія, запальна відповідь гострої фази, нові або повторні симптоми ПРМ, переміжна кульгавість, біль у животі або спині | Можливо, ГКА із запаленням аорти та/або її проксимальних гілок | Виконати візуалізаційні дослідження судин: МРТ, КТ або ПЕТ-КТ. Розглянути можливість підвищення дози преднізолону та/або призначення інших рекомендованих при ГКА препаратів |
| Примітки: МРТ – магнітно-резонансна томографія, КТ – комп'ютерна томографія, ПЕТ-КТ – позитронно-емісійна комп'ютерна томографія.                    |                                                                |                                                                                                                                                                              |

### Які обстеження необхідно зробити невдовзі після початку терапії?

Пацієнтів, які розпочали лікування ГКА, слід обстежувати на предмет інших проявів захворювання, що можуть вплинути на прогноз, як-от клінічні та лабораторні ознаки запальної відповіді, ішемічні пошкодження органів, порушення зору, ознаки уражень аорти та великих судин. Також необхідно виявляти коморбідні стани, що пов'язані з ризиками терапії ГКС, зокрема цукровий діабет (ЦД), артеріальну гіпертензію, ризик переломів кісток (рівень консенсусу 9,53). Обстеження, які необхідно проводити в усіх осіб із ГКА, деталізовані в таблиці 1.

### Як має бути індивідуалізоване подальше лікування ГКА?

З огляду на повну картину захворювання, супутні стани, потреби та очікування пацієнта, можна поступово відмінити застосування ГКС та розпочати додаткову терапію, яка дозволить зменшити кумулятивну дозу ГКС (ГКС-зберігальна терапія, див. рекомендації з лікування). Залучення та інформування лікарів первинної ланки критично важливе в цьому процесі, особливо при множинних супутніх захворюваннях (рівень консенсусу 9,67). Стандартні режими терапії ГКС наведені в таблиці 2.

### Що необхідно повідомити пацієнтам із ГКА?

Усіх пацієнтів із ГКА слід поінформувати стосовно ГКА та його лікування, надати рекомендації з харчування, фізичної активності та припинення куріння (рівень консенсусу 9,47). Дієтичні рекомендації мають на меті протидію небажаним ефектам ГКС, зокрема збільшенню маси тіла, постпрандальної гіперглікемії, ризику переломів кісток. Щодо фізичної активності, можна використовувати рекомендації для осіб із запальними артритами та остеоартритом, що, імовірно, будуть корисними і при васкулітах, але необхідно враховувати індивідуальні потреби пацієнта із ГКА [55, 56].

### Як планувати дії за можливих майбутніх рецидивів ГКА?

На етапі поступового зменшення дози ГКС пацієнта слід поінформувати стосовно симптомів (зокрема нових), що можуть вказувати на рецидив ГКА, і надати рекомендації, як і до кого з медперсоналу звернутися по допомогу (рівень консенсусу 9,81). Приклади дій у разі появи симптомів рецидиву наведені в таблиці 3.

## Рекомендації з використання специфічних діагностичних методів при підозрі на ГКА

У настанові 2010 р. зазначалося, що біопсія скроневої артерії є основним методом підтвердження діагнозу в усіх випадках підозри на ГКА. В новій редакції цю рекомендацію переглянуто з огляду на нові дані щодо методів візуалізації.

### Які додаткові методи для підтвердження діагнозу слід застосовувати в усіх пацієнтів із підозрою на ГКА?

Порівняно з біопсією методи візуалізації судин, такі як ультразвукове сканування, мають перевагу в тому, що дозволяють повністю дослідити обидві скроневої артерії. Більшість досліджень діагностичної точності методів візуалізації при ГКА були присвячені ультразвуковому скануванню або магнітно-резонансній томографії (МРТ) артерій голови [19, 57-68, 71-76].

Продовження на наст. стор.

## Початок на попередній стор.

За отриманими даними, ані клінічні критерії ГКА, зокрема Американської колегії ревматологів (ACR), ані результати біопсії скроневої артерії не визнані ідеальними референтними стандартами для оцінювання діагностичної точності ультразвукового методу, оскільки жодна із зазначених процедур сама по собі не забезпечує 100% точності при встановленні діагнозу ГКА. Клінічний діагноз базується на сукупності симптомів, ознак та показників лабораторних тестів, а поодинокі їх не можна вважати маркерами ГКА.

Позитивний результат біопсії скроневої артерії демонструє типові для ГКА ознаки запалення, зокрема наявність гігантських клітин або панартеріїту, що підтверджує діагноз ГКА [69]. Хоча справжня чутливість біопсії точно не відома, прийнято вважати, що вона сягає 100% [19].

За даними досліджень, ультразвуковий метод виявився більш чутливим, але менш специфічним, ніж біопсія для діагностики ГКА [19]. Він економічно вигідний і зменшує потребу в проведенні біопсії. Загалом науковці дійшли висновку на користь використання ультразвукового сканування для виключення ГКА у випадках низької клінічної вірогідності та для підтвердження ГКА за високої клінічної вірогідності такого діагнозу.

МРТ-ознаками ГКА можуть бути набряк артеріальної стінки та підсилення сигналу від контрасту. МРТ черепних артерій буває корисною для виключення ГКА у разі негативного результату, проте може давати хибно-позитивний результат. Тому МРТ не слід застосовувати як першочерговий метод для підтвердження діагнозу ГКА.

На відміну від попередньої настанови 2010 р., в якій зазначалося про перспективність візуалізаційних методів, наразі вже достатньо нових даних, щоб визнати їхню користь в діагностиці ГКА. Пацієнтам із підозрою на ГКА слід провести принаймні одне з підтверджувальних досліджень, яким може бути біопсія скроневої артерії або ж ультразвукове сканування скроневої та підпавухової артерії. При цьому дані процедури різняться за точністю позитивного й негативного результатів, тому біопсія має вищу цінність для підтвердження діагнозу ГКА, а ультразвук — для виключення ГКА.

Отже, вибір найбільш відповідного діагностичного методу потребує попереднього оцінювання претестової вірогідності діагнозу з урахуванням клінічних проявів та лабораторних тестів, як обговорюється в інших джерелах [77]. На рисунку наведено можливий алгоритм вибору та інтерпретації даних ультразвукового дослідження (УЗД) або біопсії.

При ультразвуковому скануванні найбільш вірогідною ознакою, що свідчить на користь ГКА, є нестискуваний «гало»-сигнал [78]. Ультразвукове гало зменшується в розмірах протягом першого тижня терапії ГКС. Тому чутливість ультразвуку залежить від затримки між початком ГКС та проведенням дослідження. Ультразвук найдоцільніше застосовувати в амбулаторній практиці як доступний та недорогий метод.

Біопсію скроневої артерії має виконувати хірург із досвідом проведення цієї процедури. Довжина зразка повинна становити не менш ніж 1 см після фіксації. Патолог, який оцінює зразок, має володіти досвідом діагностики ГКА. У порівняльному дослідженні біопсії та ультразвуку відмічали суттєві розбіжності в гістологічній інтерпретації між різними патологами [19]. Тому за неоднозначності результатів біопсії (наприклад, при низькому рівні запалення, обмеженому лише адвентиційною оболонкою) патологу

слід обговорити їх із клініцистом, який підозрює діагноз ГКА. У разі відсутності запального інфільтрату знахідка загостреного артеріїту недостатня для діагнозу ГКА. Ізольований васкуліт *vasa vasorum* також не є приводом для підтвердження діагнозу. Контралатеральна біопсія здатна дещо підвищувати діагностичну цінність методу, але зазвичай у ній немає потреби. Біопсія може лишатися позитивною протягом кількох тижнів після початку терапії ГКС [79]. Якщо немає доступу до ультразвуку чи біопсії, але є нагода виконати МРТ, слід отримати 3Т-зображення черепних артерій високої роздільної здатності.

**Сильна рекомендація.** Пацієнтам із підозрою на ГКА слід виконати підтверджувальне дослідження, як-от біопсія скроневої артерії з довжиною зразка принаймні 1 см, УЗД скроневих і підпавухових артерій або обидві процедури, якщо це можливо (*якість доказів +++, рівень консенсусу 9,33*).

### Які обстеження слід провести для оцінки залучення аорти та її проксимальних гілок при ГКА?

У межах дослідження позитронно-емісійна томографія з 18F-фтордезоксиглюкозою (18F-ФДГ-ПЕТ) порівняно із клінічним діагнозом ГКА забезпечувала чутливість 67% і специфічність 100%. КТ-ангіографія асоціювалася з чутливістю 73% і специфічністю 78%. [80]. Згідно з іншими даними 18F-ФДГ-ПЕТ (за критерієм накопичення 18F-глюкози у грудній клітці) порівняно з біопсією скроневої артерії мала чутливість 54% та специфічність 86% у підтвердженні діагнозу ГКА [81]. Не знайдено досліджень МРТ у діагностиці ВА-ГКА, але є досвід її застосування для виявлення набряку стінки артерій, що є ознакою запалення, а також для точної оцінки люмінального діаметра при дилатації або стенозі великих судин у пацієнтів з артеріїтом Такаюсу. МРТ із контрастуванням гадолінієм може допомогти виявити аортит, але результати дуже чутливі до терапії ГКС [84].

На додачу до візуалізації запалення у великих судинах, ФДГ-ПЕТ/КТ здатна виявляти злоякісні пухлини або інфекції, тому може бути корисною для диференційної діагностики. КТ із контрастуванням органів грудної клітки і черевної порожнини також часто застосовується у клінічній практиці як метод виключення прихованої інфекції або пухлини. Крім того, під час КТ із контрастуванням виявлення потовщення стінки аорти може допомогти в підтвердженні діагнозу

ГКА, хоча й із нижчою чутливістю, ніж ФДГ-ПЕТ/КТ, а тому використовується у закладах, де ПЕТ недоступна. Ультразвукове сканування також придатне для візуалізації сонних артерій, меншою мірою — підключичних, хребтових артерій і частково аорти, але таке дослідження потребує певного досвіду оператора.

**Опціональна рекомендація.** 18F-ФДГ-ПЕТ, МРТ, КТ-ангіографію або ультразвук сканування можна застосувати для оцінки залучення аорти та її проксимальних гілок при ГКА (*якість доказів +, рівень консенсусу 9,36*).

### Рекомендації щодо лікування ГКА

#### Які дози і шляхи введення ГКС найкращі для початкової терапії ГКА у пацієнтів без ішемічних порушень зору?

Клінічних досліджень щодо порівняння різних доз пероральних ГКС при ГКА проведено не було. За клінічним досвідом більшість пацієнтів відповідають на стартову терапію преднізолоном у дозі 40-60 мг. Симптоми полегшуються впродовж перших 1-7 днів, не беручи до уваги можливі незворотні наслідки, як-то втрата зору, інсульт чи некроз тканин. Відсутність відповіді на таку дозу має слугувати сигналом для перегляду діагнозу.

У кількох клінічних дослідженнях початкову дозу преднізолону призначали в розрахунок на масу тіла, як це робиться на практиці при інших системних васкулітах [87-89]. Хоча переваги визначення дозування строго за вагою порівняно з фіксованою дозою не були підтверджені, масу тіла все ж слід брати до уваги при виборі початкової дози преднізолону. Супутні захворювання також варто враховувати, оскільки токсичність ГКС зростає залежно від дози. Доцільно розглянути високу дозу в межах 40-60 мг для лікування пацієнтів, які мають ішемічні черепні прояви ГКА, зокрема ішемічні порушення зору, дисфункцію язика або щелепи з огляду на те, що доказова база є обмеженою.

У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) вивчали внутрішньовенну (в/в) терапію ГКС у пацієнтів із першим неускладненим епізодом ГКА (без історії нещодавньої втрати зору, *ataurosis fugax* або транзиторної ішемічної атаки). У РКД із подвійним засліпленням пацієнти отримували в/в інфузії метилпреднізолону в дозі 15 мг/кг/добу впродовж трьох днів або плацебо та 40 мг/добу преднізолону перорально [90]. У відкритому РКД у дослідній групі однократно в/в вводили 240 мг метилпреднізолону,

після чого продовжували терапію пероральним преднізолоном по 0,7 мг/кг [87]. У першій контрольній групі застосовували лише пероральний преднізон у дозі 0,7 мг/кг, у другій — в/в інфузії 240 мг метилпреднізолону, а потім 0,5 мг/кг преднізону перорально.

Докази середньої якості з першого дослідження вказують на можливість зменшити кумулятивну дозу ГКС при застосуванні початкової в/в пульс-терапії [90]. На 78-му тижні лікування медіана кумулятивної дози становила 5636 мг у дослідній групі порівняно з 7860 мг — у контрольній. Пульс-терапія в кумулятивній дозі ГКС не враховувалася. За іншими даними, переваги пульс-терапії щодо зменшення кумулятивної дози ГКС у контрольних точках 1, 2, 6 і 12 місяців не відмічалось (докази дуже низької якості) [87].

Докази низької якості свідчать про вищу ймовірність досягнення ремісії у групі застосування інфузій метилпреднізолону в пацієнтів, які отримували надалі  $\leq 5$  мг преднізону перорально [90]. Показники відносного ризику (ВР) у трьох контрольних точках становили: 2,46 на 36-му тижні, 5,11 — на 52-му, 2,57 — на 78-му. Не було розбіжностей між групами пульс-терапії та контролем за частотою припинення терапії ГКС через 12 місяців, кількістю пацієнтів із принаймні одним рецидивом на 78-му тижні та частотою досягнення ремісії без ліків на 78-му тижні [87, 90]. За частотою основних побічних ефектів ГКС-терапії дослідні та контрольні групи не відрізнялися.

Таким чином, можливо отримати деякі переваги від застосування початкової пульс-терапії, зокрема у вигляді зменшення кумулятивної дози ГКС. Але зважаючи на підвищений ризик побічних ефектів, користь в/в введення ГКС у пацієнтів без гострої або переміжної втрати зору при ГКА залишається невідомою.

**Опціональна рекомендація.** Стандартна початкова доза ГКС для лікування ГКА має становити 40-60 мг/добу перорально у преднізолоновому еквіваленті (*якість доказів +, рівень консенсусу 9,44*).

#### Які дози і шляхи введення ГКС найкращі для початкової терапії ГКА за наявності ішемічних порушень зору?

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із гострою ішемією ока не проводили. Однак за даними спостережень переважна кількість випадків втрати зору при ГКА мала місце до початку терапії ГКС. Гостра втрата зору внаслідок окулярної ішемії при ГКА потребує невідкладних дій [29]. Введення ГКС в/в (метилпреднізолону) застосовують при системних васкулітах для лікування захворювання, що загрожує життю або органам [91]. Внутрішньовенний шлях забезпечує швидку доставку ГКС до місця дії, висока доза — швидкий початок дії через негеномні ефекти ГКС, тоді як для реалізації геномних через транскрипцію генів необхідно кілька годин [92, 93]. ГКС-терапію в/в використовують також у разі гострої або переміжної втрати зору внаслідок ГКА. Якщо неможливо ввести ГКС в/в, слід приймати по 60-100 мг преднізолону на день перорально тривалістю до трьох послідовних днів.

**Опціональна рекомендація.** Пацієнти із ГКА, що проявляється гострою або переміжною втратою зору, можуть спочатку отримувати метилпреднізон в/в у дозі 500-1000 мг впродовж трьох днів, перш ніж перейти на пероральну терапію предніз(ол)оном. Якщо немає швидкого доступу до в/в терапії, не слід затримувати початок перорального застосування предніз(ол)ону (*якість доказів +, рівень консенсусу 9,00*).

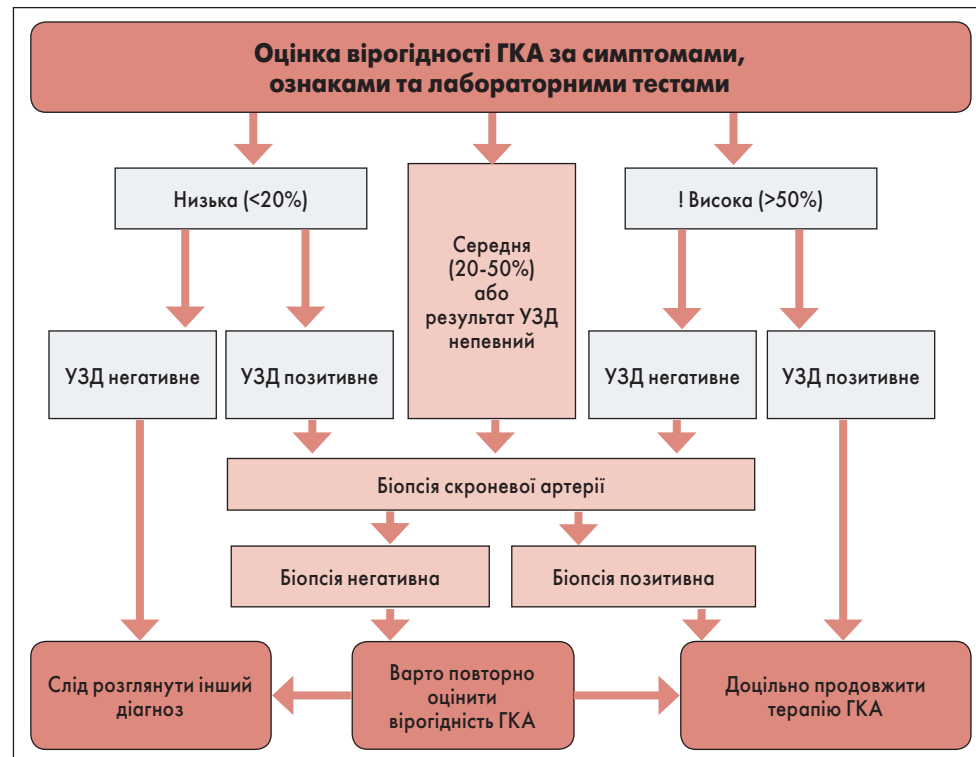


Рисунок. Можливий алгоритм застосування УЗД і біопсії скроневої артерії для підтвердження діагнозу ГКА

**Яким чином необхідно виконувати відміну ГКС при ГКА?**

В одноцентровому відкритому двомісячному РКД порівнювали різні режими відміни у 35 пацієнтів із новим епізодом ГКА [94]. У перші п'ять днів доза ГКС була однаковою, а надалі застосовували різні режими зниження. Не відмічалось різниці за частотою рецидивів або втрати зору впродовж двох місяців лікування.

У багатоцентровому РКД тоцилізумабу при ГКА було дві групи плацебо [52]. В одній групі преднізон поступово відміняли протягом шістьох, в іншій — 12 місяців. Серед пацієнтів, в яких преднізон відміняли швидше, спостерігалось більше рецидивів, хоча кумулятивна доза ГКС була однаковою.

**Опціональна рекомендація.** Дозу ГКС слід поступово знижувати до повної відміни впродовж 12-18 місяців та спостерігати, чи не повертаються симптоми ГКА або лабораторні маркери запалення. Швидше зменшення дози можливе у пацієнтів, які мають високий ризик розвитку побічних ефектів ГКС та/або отримують одночасно іншу терапію, що економить дозу ГКС (*якість доказів +, рівень консенсусу 8,8I*).

**З якою кратністю слід приймати ГКС пацієнтам із ГКА?**

В одноцентровому РКД із невстановленою тривалістю спостереження порівнювали ефекти перорального застосування 15 мг преднізону кожні вісім годин з однократним щоденним прийманням 45 мг преднізолону. В третій групі пацієнти отримували 90 мг преднізону через день. В усіх трьох групах терапія в перші п'ять днів розпочиналася однаково — 20 мг преднізону перорально кожні вісім годин [95]. Частота ремісій та рецидивів на 4-му тижні не відрізнялася між групами однократного приймання і розділення добової дози. Також не було різниці за частотою таких побічних ефектів ГКС, як гіперкортицизм, переломи, ЦД та глюкокортикоїдна міопатія. При порівнянні груп щоденного дозування та застосування через день на 4-му тижні в першій відмічався вищий рівень ремісій (ВР 2,67; ДІ 1,32-5,39) та була нижчою частота рецидивів (ВР 0,11; ДІ 0,02-0,80). Гіперкортицизм частіше траплявся у групі щоденного дозування (ВР 5,95; ДІ 1,57-22,57), проте за частотою переломів, нових випадків ЦД та міопатії групи не відрізнялися.

Таким чином, докази, хоча й низької якості, вказують на вищу ймовірність рецидивів при використанні ГКС через день. Розподіл добової дози на кілька приймань не надає жодних переваг у лікуванні ГКА, проте несе потенційний ризик розладів добового ритму, зокрема сну [96, 97]. Отже, при ГКА раціонально призначати ГКС для приймання всієї добової дози зранку [12, 91].

**Опціональна рекомендація.** Краще застосовувати ГКС один раз на добу щодня, ніж через день або з поділом добової дози на кілька приймань (*якість доказів +, рівень консенсусу 9,53*).

**Чи слід застосовувати преднізон модифікованого вивільнення замість стандартної терапії?**

Наразі немає ані результатів РКД, ані достатнього клінічного досвіду, для того щоб рекомендувати преднізон модифікованого вивільнення при ГКА (*рівень консенсусу 9,72*).

**Коли слід додавати інші небіологічні імуносупресанти до ГКС при лікуванні ГКА?**

Ефекти метотрексату вивчали у трьох РКД. В одноцентровому 24-місячному РКД із подвійним засліпленням у 42 пацієнтів з новим епізодом ГКА оцінювали ефекти додавання метотрексату в дозі 10 мг на тиждень порівняно із плацебо до перорального преднізолону в початковій дозі 60 мг/добу [98]. В багатоцентровому 12-місячному РКД із подвійним засліпленням в осіб із новим епізодом ГКА (n=98 замість 300 запланованих) аналізували додавання метотрексату по 15 мг на тиждень проти плацебо до перорального преднізону в початковій дозі 1 мг/кг/добу [88]. У меншому одноцентровому РКД із подвійним засліпленням 21 хворому на ГКА, що вже отримували знижену дозу преднізону 30 мг/добу, додатково призначали метотрексат по 7,5 мг на тиждень або плацебо. Початкова доза ГКС лишалася на розсуд лікарів, і деякі пацієнти з очними симптомами отримували в/в пульс-терапію [99].

Об'єднані результати двох більших РКД надали докази середньої якості (+++) щодо здатності метотрексату знижувати частоту рецидивів протягом 1-2 років (ВР 3,20; 95% ДІ 1,49-6,87) [88, 98]. У меншому дослідженні не виявлено різниці в частоті рецидивів між групами метотрексату і плацебо [99]. У жодному випробуванні групи не відрізнялися за кумулятивною дозою ГКС та тривалістю терапії.

Стосовно переносимості метотрексату, за даними трьох досліджень не спостерігалось підвищення частоти відміни через побічні ефекти або посилення окремих несприятливих явищ, зокрема зростання активності печінкових трансамінз, нудоти/блювання, тромбоцитопенії, оральних виразок, алопеції, діареї та дискомфорту в шлунку [88, 98, 99]. Проте слід зважати, що жодне з випробувань не мало достатньої статистичної потужності, щоб виявити різницю в частоті побічних реакцій.

До огляду додатково був включений метааналіз індивідуальних даних учасників трьох РКД, в яких вивчали ефект метотрексату [100]. У групі метотрексату порівняно із плацебо мало місце помірне зниження ризику першого і наступного рецидивів, більше ремісій без ГКС (за критерієм повної відміни ГКС протягом 24 тижнів) і зменшення кумулятивної дози ГКС (середня різниця — 1,1 г; p=0,007 на 96-му тижні) [100].

Таким чином, за даними трьох невеликих РКД можна отримати переваги від додавання метотрексату до ГКС у вигляді зниження ризику рецидиву і кумулятивної дози ГКС. У дослідженнях метотрексат вивчали в дозуваннях 7,5-15 мг щотижня. У клінічній практиці застосовують дози до 25 мг щотижня перорально або в підшкірних ін'єкціях.

В одноцентровому 52-тижневому РКД аналізували ефекти додавання азатіоприну до терапії ГКС [101]. Оскільки у дослідженні було залучено лише 18 пацієнтів із ГКА, воно не відповідало критеріям включення до огляду, тому жодних рекомендацій стосовно застосування азатіоприну не надано. Також було проведене одне відкрите РКД із дапсоном та ще два — з циклоспорином [102-104]. Потенційна токсичність дапсону та циклоспорино, ймовірно, перевершує будь-які можливі переваги, тому їх не рекомендовано використовувати. За відсутності РКД лефлуноміду при ГКА опубліковані лише поодинокі докази його ефективності, отримані на серіях випадків та у відкритих нерандомізованих дослідженнях [105-107]. У клінічній практиці мікофенолату мофетил або циклофосфамід час від часу призначали як імуносупресори при тяжкому ГКА за аналогією з використанням при інших системних васкулітах, але формально ці засоби при ГКА не вивчали.

**Опціональна рекомендація.** Метотрексат можна розглядати як додаткову терапію на етапі зниження дози ГКС у пацієнтів із високим ризиком побічних ефектів ГКС або при рецидиві. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати будь-які інші імуносупресори при ГКА, включно з азатіоприном, лефлуномідом та мікофенолату мофетил (*якість доказів ++, рівень консенсусу 8,92*).

**Які біологічні препарати можна застосовувати при ГКА на додачу до стандартної терапії?**

Тоцилізумаб був схвалений для лікування ГКА у США та Європейському союзі 2017 р. на підставі результатів двох РКД [52, 89]. У дослідженні взяли участь особи з першим епізодом ГКА в житті, а також пацієнти з рецидивами [52]. Останніх включали за умови, що попередній курс лікування завершився більш ніж чотири роки тому. Тоцилізумаб додавали на етапі зниження дози преднізолону, за шість місяців до повної відміни ГКС. Учасники групи плацебо отримували терапію преднізоном за одним із двох альтернативних режимів, із поступовим зниженням дози до повної відміни впродовж шести місяців або одного року, якщо пацієнт залишався в ремісії. Якщо відбувався рецидив, дозу преднізону підвищували за рішенням лікаря.

Первинної кінцевої точки (стабільної ремісії впродовж одного року за умови повного виконання протоколу відміни ГКС, за критерієм ремісії, що включав зниження рівня СРБ) було досягнуто в 56% пацієнтів, які щотижня отримували підшкірні ін'єкції тоцилізумабу, та у 53% тих, кому тоцилізумаб вводили через тиждень. У групі плацебо стабільної ремісії вдалося досягти у 14% хворих, в яких преднізон відміняли впродовж шести місяців, та у 18% — протягом року. При порівнянні тоцилізумабу (щотижневі ін'єкції) з плацебо (плюс 6-місячний режим поступової відміни ГКС) відношення шансів на досягнення стабільної ремісії становило 4,0 (95% ДІ 1,97-8,12; висока якість доказів). Порівняльні аналізи між іншими групами виявили схожі результати зі значеннями відношення шансів від 3,01 до 3,79.

У меншому дослідженні також відмічалось збільшення безрецидивної виживаності протягом одного року (висока якість доказів) та зменшення кумулятивної дози ГКС у групах терапії тоцилізумабом (середня різниця — 1434 мг) [89]. Незважаючи на зменшення загального навантаження ГКС внаслідок додавання тоцилізумабу, випробування не мали достатньої

статистичної потужності для підтвердження зниження частоти глюкокортикоїдних побічних ефектів.

Зазначалося, що ГКС-зберігальна терапія тоцилізумабом може бути найбільш економічно доцільною в таких підгрупах пацієнтів із ГКА:

- в осіб, які потребують ескалації дози ГКС через рецидив хвороби;
- у хворих, які мають підвищений ризик несприятливих реакцій ГКС (наприклад, через супутні патології або інші фактори ризику глюкокортикоїдної токсичності).

Абатацепт вивчали як терапію ГКА у невеликому дослідженні [108]. Всі пацієнти отримували абатацепт від початку додатково до ГКС. Ті, що досягли ремісії, були рандомізовані на 12-му тижні для продовження терапії абатацептом або плацебо. Первинною кінцевою точкою був період часу до рецидиву. За цим критерієм результати дослідження з високою статистичною значущістю свідчили на користь абатацепту. Апостеріорний аналіз для порівняння частки пацієнтів, які лишалися в ремісії на 12-му місяці, не виявив значущої різниці між групами (ВР 1,50; ДІ 0,71-3,17; середня якість доказів), імовірно, через недостатню чисельність вибірки. Наразі абатацепт не має офіційного схвалення від регуляторних органів як засіб лікування ГКА.

Інгібітори фактора некрозу пухлин (TNF) вивчали у двох РКД [109, 110]. В обох випробуваннях ефективності виявлено не було, але мало місце зростання частоти інфекцій. Третє невелике дослідження впливу етанерцепту не задовольняло критеріям включення в огляд [111]. Хоча було показано зниження кумулятивної дози ГКС у групі етанерцепту, за первинною кінцевою точкою його ефективності у лікуванні ГКА не підтвердилася. З огляду на ці результати, інгібітори TNF не можуть бути рекомендовані при ГКА.

**Сильна рекомендація.** Тоцилізумаб можна розглядати як терапію ГКА додатково до ГКС на етапі зниження дози, особливо у пацієнтів із високим ризиком глюкокортикоїдної токсичності або рецидивами. Інгібітори TNF не рекомендовані при ГКА (*якість доказів +++, рівень консенсусу 9,6I*).

**Чи слід призначати антикоагулянти або антиагреганти при ГКА?**

РКД із використанням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або інших антиагрегантів/антикоагулянтів при ГКА не проводили. У кокранівському огляді не було виявлено доказів РКД для оцінки ефективності та безпеки низької дози АСК як додаткової терапії ГКА [112]. Тож рутинне застосування антикоагулянтів або антиагрегантів при ГКА не рекомендоване через брак доказів (*рівень консенсусу 9,28*).

**Чи варто призначати холестерин-знижувальні засоби при ГКА?**

РКД із використанням таких засобів не проводили. При прийнятті рішення стосовно призначення статинів або інших холестерин-знижувальних препаратів слід керуватися відповідними експертними настановами із вторинної профілактики коронарних та інших атеросклеротичних судинних захворювань. Таким чином, рутинне застосування холестерин-знижувальних засобів, таких як статини, при ГКА не рекомендоване через брак доказів (*рівень консенсусу 9,53*).

**Практичне впровадження рекомендацій і можливі перепони**

Ця настанова окреслює основні підходи, в межах яких рекомендовано надавати медичну допомогу пацієнтам із запідозреним ГКА. Проте індивідуальні обставини можуть чинити значний вплив, тому в складних випадках клініцисти мають погоджувати клінічні рішення з пацієнтами. Крім того, певні обмеження системи охорони здоров'я та організаційні недоліки на практиці можуть перешкоджати впровадженню рекомендацій. Зокрема, можливість швидкого підтвердження діагнозу судинним УЗД залежить від наявності не лише відповідного обладнання та спеціаліста, але й затвердженого клінічного маршруту пацієнтів із підозрою на ГКА у лікувально-профілактичних закладах, з урахуванням ургентності стану та необхідності швидкої інтерпретації даних первинного огляду.

Іншим етапом надання допомоги, що потребує додаткової організаційної роботи, є спостереження за хворим, який отримує терапію ГКС, із контрольними оглядами кожні 2-8 тижнів у перші шість місяців. Це потребує обов'язкової співпраці спеціалізованої ланки (ревматолог) із первинною ланкою медичної допомоги.

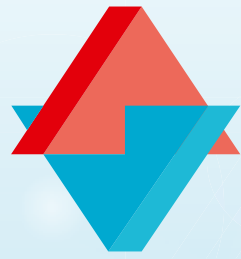
Підготував **Сергій Романюк**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті [www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)



# ТРИТАЦЕ®

раміприл



Дослідженню HOPE<sup>2</sup> 20 років!

**24**  
ГОДИНИ  
КОНТРОЛЬ  
АТ\*

**86%**  
ПАЦІЄНТІВ  
ДОСЯГАЮТЬ  
ЦІЛЬОВОГО  
РІВНЯ  
АТ<sup>1</sup>

**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). 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 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, сульфаніламідів 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. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) у пацієнтів, яким не проводиться гемодіаліз. Клінічно значущі порушення електролітного балансу, перебіг яких може погіршуватися під час лікування препаратом (див. розділ «Особливості застосування»). 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/10164/01/01. 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, симпозіумах 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

SAUA.RAH.20.04.0306