



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 4 (71)
вересень 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор

Олена Коваль

Як скласти пазл ефективної
вторинної профілактики
ішемічної хвороби серця –
місце поліпіву

Читайте на сторінці 15



Доктор медичних наук,
професор

Галина Проценко

Анкілозивний спондиліт:
від теорії
до практики

Читайте на сторінці 17



Доктор медичних наук,
професор

Дмитро Іванов

Еволюція та сучасні
підходи до ведення
пацієнтів із хронічною
серцевою недостатністю
та коморбідними станами

Читайте на сторінці 21



Доктор медичних наук,
професор

Світлана Сміян

Конгруентність
запального болю у спині
та протизапального
лікування

Читайте на сторінці 23



Доктор медичних наук,
професор

Олег Жарінов

Електрокардіографічна
діагностика
інфаркту міокарда:
звертаємося до підручника

Читайте на сторінці 49

СКОРО
В АПТЕЦІ

ІННОВАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ¹

Антиангінальна
ефективність
24 години²

ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ³

ПРЕДУКТАЛ[®] ОД 80 мг
Триметазидину дигідрохлорид

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПРЕДУКТАЛ[®] ОД 40 мг (PREDUCTAL[®] OD 40 mg), ПРЕДУКТАЛ[®] ОД 80 мг (PREDUCTAL[®] OD 80 mg)

Склад. Предуктал[®] ОД 40 мг: 1 капсула пролонгованої дії тверда містить 40 мг триметазидину дигідрохлориду; Предуктал[®] ОД 80 мг: 1 капсула пролонгованої дії тверда містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинамічні ефекти у пацієнтів з ішемічною хворобою серця триметазидин діє як метаболічний агент, зберігаючи внутрішньоклітинні рівні високоенергійних фосфатів у міокарді. Анти-ішемічні ефекти досягаються без супутніх гемодинамічних ефектів. **Показання.** Дорослим триметазидин показаний для симптоматичного лікування стабільної стенокардії за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних препаратів першої лінії. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного. Порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не виявлено. Особливості застосування. Цей лікарський засіб не призначений для купірування нападів стенокардії. Його не слід призначати як першину терапію на догоспітальному етапі або у перші дні госпіталізації при нестабільній стенокардії або інфаркті міокарда. У разі виникнення нападу нестабільної стенокардії на тлі поточної терапії необхідно переглянути перебіг хвороби пацієнта та відкоригувати лікування (медикаментозну терапію та можливість ревааскуляризації). Триметазидин може спричиняти або погіршувати симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), які слід регулярно досліджувати, особливо у пацієнтів літнього віку. У сумнівних випадках пацієнтів потрібно направляти до невролога для відповідних обстежень. Можливі падіння, пов'язані з нестійкістю ходи або артеріальною гіпотензією, особливо у пацієнтів, які отримують антигіпертензивне лікування. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Для запобігання будь-якому ризику не рекомендовано застосовувати триметазидин у період вагітності. **Годування груддю.** Триметазидин не слід застосовувати у період годування груддю. **Фертильність.** Дослідження репродуктивної токсичності показали відсутність впливу на фертильність самок та самців щурів. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** В постмаркетинговий період було зафіксовано випадки запаморочення і сонливості, які можуть вплинути на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 80 мг 1 раз на добу вранці під час сніданку. Після 3 місяців лікування необхідно оцінити результати лікування та у разі відсутності відповіді на лікування триметазидин необхідно відмінити. **Порушення функції нирок.** Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці під час сніданку. **Пацієнти літнього віку.** У пацієнтів літнього віку можливе підвищення концентрації триметазидину в крові через вікове зниження функції нирок. Пацієнтам з порушенням функції нирок помірного ступеня (кліренс креатиніну – 30-60 мл/хв) слід зменшити дозу вдвічі. Рекомендована доза становить 1 капсулу триметазидину 40 мг або 1 таблетку триметазидину 35 мг вранці під час сніданку. **Передозування.** Кількість даних щодо передозування триметазидином обмежена. Лікування має бути симптоматичним. **Побічні реакції.** Часто: запаморочення, головний біль, біль в абдомінальній ділянці, діарея, диспепсія, нудота та блювання, висипання, свербіж, кропив'янка, астения. **Рідко:** пальпітація, екстрасистолія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, яка може бути асоційована з нездуханням, запамороченням або падінням, особливо у пацієнтів, які застосовують антигіпертензивні засоби, почервоніння обличчя. **Частота невідомо:** симптоми паркінсонізму (тремор, акінезія, гіпертонус м'язів), нестійкість ходи, синдром «неспокійних ніг» та інші рухові розлади, що мають відношення до вищезазначеного, які зазвичай минають після припинення лікування, розлади сну (безсоння, сонливість), вертиго, запор, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ангіоEDEMA, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, гепатит. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері з фольги з поліамід-алюмінію-ПВХ та фольги алюмінієвої; по 3 або 9 блистерів у коробці з картону. **Дата останнього перегляду.** 30.08.2019.

1. Під інноваційною технологією мається на увазі спосіб виробництва композиції, яка є винаходом підтвердженим патентом. 2. Висновок зроблений на основі результатів дослідження Glezer M. Anti-Anginal Effectiveness and Tolerability of Trimetazidine Modified Release 80 Mg Once Daily in Stable Angina Patients in Real-World Practice // Adv Ther https://doi.org/10.1007/s12325-018-0756-3. 3. Показання, протипоказання, спосіб застосування, дози, особливі групи пацієнтів та іншу інформацію дивіться в повній інструкції для медичного застосування препарату Предуктал[®] ОД 80 мг (Р/л МОЗ України № UA17645/01/02, наказ МОЗ України від 30.08.2019 р. № 1925).



Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю
«Серв'є Україна», 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41
Тел.: (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

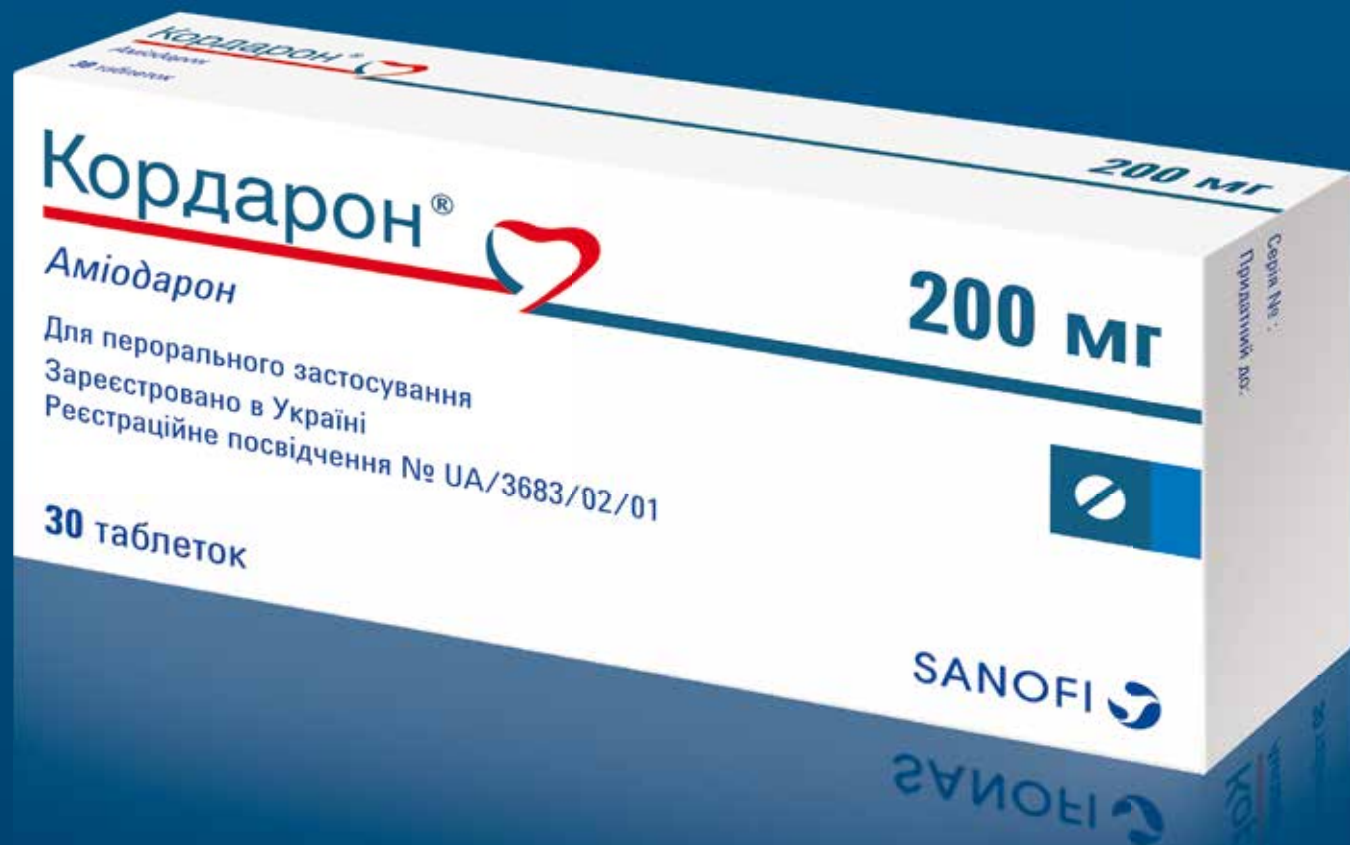
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених
для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах,
конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua
Copyright © 2020 T0B «Серв'є Україна». Всі права захищені

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

- Профілактика рецидивів:
 - шлункової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
 - симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
 - суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не мають терапевтичного ефекту або протипоказані;
 - фібриляції шлуночків.
- Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння пересердь.
- Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка.

Інформація* про препарат КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг.

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталоопрам, есциталоопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телпревір; кобіцистат. Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно; помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг. Наказ МОЗ України №1925 від 30.08.2019.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, вул. Жилянська, 48-50а
тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01
www.sanofi.ua

SANOFI

SAUA.AMD.19.10.0770

Антиаритмічна терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь: мультидисциплінарний підхід

Неклапанна фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша стійка серцева аритмія. За даними популяційного дослідження, проведеного ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України серед міського населення віком 20–64 роки, ФП зустрічається у 2,4% популяції. ФП спричиняє розвиток тромбоемболій, які є причиною кожного третього інсульту. Приблизно у 4% хворих на ФП упродовж року виникає тахікардіоміопатія, яка призводить до формування або прогресування серцевої недостатності (СН). Ключові аспекти ведення пацієнтів із ФП, зокрема антиаритмічної терапії, а також важливість співпраці лікарів різного фаху в лікуванні таких хворих обговорювали учасники X ювілейної науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, що відбулася 1-3 липня 2020 року.



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), співголова Всеукраїнської асоціації аритмологів України, модератор робочої групи з порушень ритму серця Всеукраїнської асоціації кардіологів України, д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов присвятив доповідь стратегії відновлення та утримання ритму в пацієнтів із ФП.

Спікер зазначив, що в осіб із ФП контроль серцевого ритму має переваги перед контролем частоти серцевих скорочень (ЧСС), що було доведено у міжнародному проспективному обсерваційному дослідженні GARFIELD за участю пацієнтів із вперше діагностованою ФП. Тактика контролю ритму дозволила на 28% знизити смертність за будь-яких причин порівняно з контролем лише ЧСС (Berge et al., 2013).

Згідно з настановою Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) щодо ведення пацієнтів із ФП, відновлення та збереження ритму показане для зменшення симптомів ФП (клас рекомендацій I). (Kirchhof et al., 2016). Із цієї метою доцільними є корекція факторів серцево-судинного (СС) ризику та уникнення тригерів ФП (клас рекомендацій IIa), а також проведення кардіоверсії. Вибір між електричною та фармакологічною кардіоверсією має ґрунтуватися на вподобаннях хворого і лікаря (клас рекомендацій IIa), крім випадків ФП, асоційованих із гемодинамічною нестабільністю, коли для відновлення серцевого ритму рекомендовано електричний метод (клас рекомендацій I). У настанові вказано, що в пацієнтів із симптомами персистуючої та тривалої персистуючої ФП слід проводити як електричну, так і фармакологічну кардіоверсію. Проте, на думку професора О.С. Сичова, у таких випадках фармакологічна кардіоверсія навряд чи буде ефективною, а антиаритмічні препарати (ААП) аміодарон, флекаїнід, пропафенон можна застосовувати перед виконанням електричної процедури для підвищення її ефективності (клас рекомендацій IIa).

У пацієнтів без ішемічної/структурної патології серця в анамнезі для фармакологічної кардіоверсії епізоду ФП, що виник вперше, рекомендоване застосування флекаїніду або пропафенону (клас рекомендацій I). У певній групі хворих із нещодавнім початком пароксизму ФП та відсутністю виразної ішемічної/структурної патології серця треба розглянути можливість підходу «таблетка в кишені», що полягає в одноразовому пероральному застосуванні флекаїніду або пропафенону для самостійної кардіоверсії пацієнтом у разі «зриву» ритму після оцінки безпеки в умовах стаціонара (клас рекомендацій IIa). За даними P. Kirchhof et al. (2016), в осіб з ішемічною/структурною патологією серця для фармакологічної кардіоверсії при ФП використовують аміодарон (клас рекомендацій I).

Лектор нагадав, що для фармакологічної кардіоверсії застосовують аміодарон внутрішньовенно (в/в): перша доза – 5–7 мг/кг протягом 1–2 год, підтримувальна доза – 50 мг/год до максимальної добової 1,0 г. Флекаїнід та пропафенон можна призначати в/в по 1,5–2 мг/кг протягом 10 хв або перорально як «таблетка в кишені» у дозах 200–300 або 450–600 мг відповідно. Для відновлення та тривалого утримання синусового ритму може бути виконана катетерна абляція, насамперед у пацієнтів, які не відповідають на терапію ААП (клас рекомендацій IIa) (Kirchhof et al., 2016).

При виборі ААП для тривалого утримання синусового ритму / профілактики рецидивів ФП потрібно враховувати наявність супутніх захворювань, СС-ризик, виразність симптомів, проаритмогенну дію та позасерцеві токсичні ефекти ААП, уподобання пацієнта тощо. Для профілактики рецидивів симптоматичної ФП в осіб із нормальною функцією лівого шлуночка (ЛШ) та відсутністю патологічної гіпертрофії ЛШ рекомендовані дронедазон, флекаїнід,

пропафенон або соталол. Дронедазон також використовують у пацієнтів зі стабільним перебігом ішемічної хвороби серця без СН (клас рекомендацій I) (Kirchhof et al., 2016).

Пацієнтам із СН для профілактики рецидивів ФП показаний аміодарон (клас рекомендацій I). Для утримання синусового ритму після кардіоверсії препарат використовують по 600 мг/добу у роздільних дозах протягом чотирьох тижнів, потім – по 400 мг/добу чотири тижні та надалі по 200 мг/добу. При лікуванні аміодароном треба обережно одночасно застосовувати препарати, що подовжують інтервал QT, зокрема у пацієнтів із дисфункцією синусового або атріовентрикулярного вузла та захворюваннями провідної системи серця. При використанні аміодарону рекомендоване зниження дози антагоніста вітаміну К (АВК) та дигіталісу (зазвичай не призначають разом з аміодароном). При одночасному прийманні статинів зростає ризик міопатії (Kirchhof et al., 2016).

Дронедазон використовують для утримання синусового ритму після кардіоверсії по 400 мг два рази на добу. Препарат не призначають пацієнтам із СН III або IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), нестабільною СН, кліренсом креатиніну <30 мл/хв, а також одночасно із препаратами, які подовжують інтервал QT, та потужними інгібіторами СYP3A4 (Kirchhof et al., 2016).

Під час застосування аміодарону, дронедазону або соталолу – ААП III класу за класифікацією Воген-Вільямса – важливо спостерігати за електрокардіограмою (ЕКГ) пацієнта. Подовження інтервалу QT >500 мс є сигналом для припинення терапії. Під час застосування флекаїніду або пропафенону необхідно звертати увагу на тривалість комплексу QRS: приймання препаратів скасовують при його збільшенні >25% порівняно з початком лікування. ААП не призначають пацієнтам із подовженим інтервалом QT (>500 мс) або виразною дисфункцією синусового чи атріовентрикулярного вузла без імплантованого кардіостимулятора (Kirchhof et al., 2016).

Також професор зупинився докладніше на дослідженнях ефективності аміодарону в пацієнтів із ФП. У рандомізованому клінічному випробуванні СТАФ аміодарон порівнювали з соталолом та пропафеноном щодо запобігання рецидивам ФП протягом одного року. Було встановлено, що аміодарон знижував відносний ризик рецидиву на 57%. При цьому статистично достовірних відмінностей між групами аміодарону та інших препаратів щодо частоти побічних реакцій, які потребували скасування терапії, не виявлено (Roy et al., 2000).

Вищу ефективність аміодарону щодо утримання синусового ритму в осіб із ФП порівняно з соталолом було продемонстровано у дослідженні SAFE-T. На аміодароні частота рецидивів ФП протягом року (35%) була достовірно нижчою, ніж при застосуванні соталолу (60%) та плацебо (82%). Середня кількість днів від початку лікування до рецидиву ФП у групі аміодарону становила 809, соталолу – 209, плацебо – 13 (Singh et al., 2005).

Здатність аміодарону запобігати симптомним рецидивам ФП у хворих, яким було успішно проведено радіочастотну катетерну абляцію, вивчали у дослідженні АМІО-САТ. У пацієнтів із пароксизмальною або персистуючою формою ФП терапія аміодароном протягом восьми тижнів після катетерної абляції знижувала частоту госпіталізацій на 57% (p=0,006), проведення кардіоверсії з приводу рецидиву ФП – на 64% (p=0,0004) порівняно із плацебо. Відзначено, що аміодарон забезпечував триваліший безрецидивний період в осіб із персистуючою формою ФП порівняно з пароксизмальною (Darkner et al., 2014). Таким чином, після виконання катетерної абляції може бути доцільним застосування аміодарону впродовж восьми тижнів для запобігання рецидивам ФП.

Олег Сергійович також нагадав слухачам результати дослідження значення послідовності антиаритмічної терапії у пацієнтів із ФП та СН, яке проводили на базі п'яти українських клінік, зокрема Інституту кардіології

ім. М.Д. Стражеска (Сичов, 2009). Протягом 24 місяців було виконане ретроспективне спостереження за 204 пацієнтами з персистуючою формою ФП та СН I–II ст. після відновлення синусового ритму оригінальним аміодароном (Кордарон®). Після кардіоверсії пацієнтам призначили тривале застосування Кордарону®, але рекомендації дотрималися лише 44% пацієнтів, 38% самостійно замінили препарат на інший ААП (незважаючи на те що при СН аміодарон – єдиний дозволений ААП), а 18% необґрунтовано припинили антиаритмічну терапію.

У результаті середня тривалість збереження синусового ритму була найбільшою у хворих, які продовжили приймати аміодарон (1,7 року), що достовірно вище, ніж у тих, хто замінив ААП (0,7 року) або взагалі припинив лікування (0,15 року). В жодного пацієнта при терапії аміодароном упродовж 24 місяців не відбулося переходу персистуючої форми ФП у постійну, тоді як серед тих, хто відмовився від ААП, постійна форма розвинулася в 64%, а у групі, де аміодарон було замінено на інший ААП, – у 50%. Варто зазначити, що побічні ефекти при застосуванні аміодарону спостерігалися у 12% учасників, але лише у 2% вони призвели до скасування препарату (Сичов, 2009).

На завершення професор О.С. Сичов зауважив, що в межах лікування таких небезпечних для життя захворювань, як ФП особливо важливо застосовувати оригінальні препарати. Адже їхня заміна на генерики, для яких не доведено терапевтичної еквівалентності до оригінального засобу, може спричинити фатальні наслідки.



Старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії, к. мед. н. Ярослав Михайлович Лутай і старша наукова співробітниця відділу аритмій серця, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України) представили у спільній доповіді клінічні сценарії ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) і ФП. ГКС пов'язаний з атеросклерозом коронарних артерій, наступним пошкодженням атеросклеротичної бляшки та утворенням із залученням тромбоцитів внутрішньокоронарного тромбу. Таким чином, основним підходом у лікуванні пацієнтів із ГКС є антитромбоцитарна терапія.



Тік крові уповільнюється, стає турбулентним, що запускає каскад згортання крові та стає основою утворення фібринового «червоного» тромбу, який найчастіше локалізується у вушках передсердь. Небезпека такого тромбоутворення полягає в можливості його подрібнення або відриву та занесенні уламків тромбу до головного мозку, що спричиняє ішемічні інсульти кардіоемболічного генезу. Тож лікування пацієнтів із ФП передбачає профілактику кардіоемболічного інсульту шляхом впливу на коагуляційний каскад крові.

Пацієнт із ФП та ГКС потребує одночасно антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії, призначення яких – балансування між ризиками тромботичних і геморагічних ускладнень. Практичні аспекти таких стратегій, а також спільне прийняття рішень різними спеціалістами в галузі кардіології найкраще ілюструють клінічні випадки.

Клінічний випадок № 1

Пацієнт М., 50 років, був доставлений каретою швидкої допомоги (КШД) у відділення реанімації та інтенсивної терапії зі скаргою на біль у грудях протягом 3 год, що виник вперше. Чоловік раніше лікувався із приводу персистуючої форми ФП, застосовував пропафенон для відновлення ритму в режимі «таблетка в кишені». Постійної антикоагулянтної терапії не отримував. Мав підвищений артеріальний тиск (АТ), але регулярно АТ не контролював і лікування артеріальної гіпертензії (АГ) не проводив. Батько пацієнта переніс інфаркт міокарда (ІМ) у віці 67 років.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

На догоспітальному етапі було встановлено діагноз ГКС з елевациєю сегмента ST. Пацієнта доставили у клініку для проведення ревазуляризації міокарда шляхом черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

У КШД з метою знеболення хворий отримав морфін 1,0 в/в, подвійну антитромбоцитарну терапію – навантажувальні дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) 300 мг і клопидогрелю 300 мг, а також гепарин 5000 ОД в/в як антикоагулянт. При поступленні у відділення креатинін, креатинфосфокіназа, тропонін Т, гемоглобін – у нормі, рівень глюкози та лейкоцитів – незначно підвищені.

При поступленні у відділення пацієнт отримав навантажувальну дозу тікагрелору 180 мг, далі – по 90 мг двічі на день. Після локалізації оклюзії за допомогою коронарентрикулографії хворому було успішно проведено первинне стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Та постає запитання: чи потрібно призначати такому пацієнтові антикоагулянтну терапію для профілактики тромбоемболічних ускладнень?

Як зауважила О.М. Романова, для оцінки тромбоемболічних ризиків у хворих на ФП слід використовувати шкалу CHA₂DS₂-VASc. У пацієнта М. через АГ та ГКС показник становив 2 бали. Для аналізу геморагічних ризиків застосовують шкалу HAS-BLED, за якою хворий мав 1 бал. Такі показники є підставою для початку антикоагулянтної терапії. Пацієнт раніше її не отримував, тож згідно з настановою ESC (2016) щодо ведення пацієнтів із ФП, йому можуть бути призначені прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК) (Kirchhof et al., 2016). ПОАК мають переваги перед АВК як стосовно ефективності (зниження відносного ризику інсульту/системної емболії на 19%, смерті з усіх причин – на 10%), так і безпеки (зниження відносного ризику внутрішньочерепних кровотеч на 52%, великих кровотеч – на 14%) (Ruff et al., 2013).

Наступним важливим моментом, на думку Я.М. Лутая, є питання вибору для пацієнта М. інгібітора P2Y₁₂-рецепторів як компонента подвійної антитромбоцитарної терапії. Відповідно до настанови ESC (2017), при STEMI у разі проведення первинного ЧКВ рекомендоване застосування прасугрелу або тікагрелору додатково до АСК протягом принаймні 12 місяців (клас рекомендацій І).

З іншого боку, використання цих лікарських засобів у комплексі з ПОАК має обмежену доказову базу. Наявні ж дані (зокрема субаналіз результатів дослідження RE-DUAL PCI) демонструють тенденцію до підвищення ризику як кровотеч, так і тромботичних подій у пацієнтів із ФП після ЧКВ, які отримували ПОАК і тікагрелор, порівняно з тими, хто використовував ПОАК і клопидогрель (Oldgren et al., 2017).

Таким чином, пацієнтові М. на 3-тю добу ІМ було призначено клопидогрель. Згідно з алгоритмом переключення між інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів у гострих клінічних ситуаціях, через 24 год після приймання останньої дози тікагрелору пацієнт отримав навантажувальну дозу клопидогрелю 600 мг (Valgimigli et al., 2017).

Ще одне питання стосується призначення хворому М. АСК. За даними некомерційного дослідження WOEST, у пацієнтів із ФП після ЧКВ подвійна антитромботична терапія (АВК + клопидогрель) має переваги перед потрійною (АВК + клопидогрель + АСК) щодо зниження ризику кровотеч та смерті від будь-яких причин. Пізніше, у метааналізі G. Gargiulo et al. (2019), було підтверджено нижчу вірогідність кровотеч при застосуванні подвійної терапії ПОАК та клопидогрелем порівняно із потрійною ПОАК, клопидогрелем і АСК. Проте при порівнянні ефективності цих комбінацій виявилось, що на подвійній терапії в осіб із ФП після ЧКВ вищий ризик тромбозу стента, ніж на потрійній. Тож для визначення тривалості курсу АСК треба оцінити ймовірність розвитку тромбозу стента. Встановлено (зокрема в дослідженні AUGUSTUS), що вона є найвищою протягом 30 днів після стентування, і в цей період антитромботичну терапію варто підсилити АСК. У пацієнта М. такий ризик був незначний, відповідно, за актуальними рекомендаціями йому призначено АСК лише протягом тижня після стентування (Carodanno et al., 2019).

Клінічний випадок № 2

Пацієнт Н., 78 років, 09.11.2019 р. викликав КШД у зв'язку з нетривалим тиснучим болем за грудиною після фізичного навантаження, що виник вперше. Мав тривалий анамнез АГ, але лікування не проводив. Хворому Н. було зроблено ЕКГ та через підозру на ГКС запропоновано госпіталізацію, від якої той відмовився. 10.11.2019 р. у пацієнта трапився повторний приступ болю і серцебиття. На ЕКГ наявні порушення серцевого ритму та стійка

елевация сегмента ST, яка свідчила про ГКС. Пацієнт був госпіталізований.

Догоспітально у КШД пацієнт отримав комбінацію клопидогрелю в дозі 150 мг та АСК по 150 мг, 5000 ОД гепарину, промедол для знеболення, 150 мг аміодарону в/в для відновлення серцевого ритму. На момент поступлення у відділення реанімації та інтенсивної терапії АТ становив 140/90 мм рт. ст., ЧСС – 90 уд./хв, сатурація киснем крові задовільна, ознаки гострої СН відсутні. Лабораторні показники свідчили про ураження серця (підвищення рівня тропоніну Т більш ніж у 20 разів), швидкість клубочкової фільтрації, гемоглобін – у нормі. Хворому призначили 150 мг клопидогрелю та 80 мг аторвастатину для запобігання перипроцедурному пошкодженню та розвитку контраст-індукованої нефропатії.

Після проведення коронарентрикулографії та локалізації стенозу в дистальній частині передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії було прийняте рішення не виконувати стентування, а вести хворого медикаментозно. На цей момент у пацієнта відновився серцевий ритм (ефект аміодарону, який було введено у КШД), АТ становив 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 66 уд./хв, скарги відсутні, ознак гострої СН на ехокардіографії не було. Таким чином, постає запитання: якщо у хворого зафіксовано перший пароксизм ФП тривалістю 3-4 год на тлі гострої ішемії міокарда, чи потребує він антикоагулянтної терапії?

На думку Олени Миколаївни, з одного боку, в осіб із ГКС після стабілізації ішемічного стану пароксизми ФП можуть не повторюватися, але у пацієнта Н. спостерігалася маніфестна ФП (субклінічні епізоди ФП, імовірно, були й раніше) та, зокрема, він мав поважний вік. Окрім того, навіть нетривалий пароксизм ФП, що розвинувся вперше, може спричинити інсульт (Zeumer et al., 2015) та СН (Wang et al., 2019). Ще більше значення для прогнозу хворого після ГКС мають пароксизми ФП, що виникають не в гостру фазу, а на 2-3-тю добу після стабілізації (Guimaraes et al., 2019). У пацієнта Н. вірогідність тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc було оцінено в 4 бали, геморагічні ризики за HAS-BLED – у 2 бали. Таким чином, у даному випадку доцільним є призначення ПОАК. Виникнення у хворого на третю добу ГКС пароксизму ФП тривалістю <1 год без ознак ішемії міокарда підтвердило необхідність застосування ААП.

При гострому коронарному синдромі та фібриляції передсердь препаратом вибору є ААП третього класу аміодарон.

Як вважає Ярослав Михайлович, при прийнятті рішення щодо використання АСК у пацієнта Н. варто взяти до уваги, що в даному випадку стентування не проводилося, тож підвищення ризику тромбозу стента, виявлене за подвійної антитромботичної терапії, значення не має (Gargiulo et al., 2019). Тож АСК можна відмінити протягом перших днів гострого ІМ.

Олена Миколаївна наголосила, що призначення аміодарону має деякі особливості при суправентрикулярних порушеннях ритму. Так, для контролю ЧСС при ФП, на тлі якої розвинулися життєзагрозливі шлуночкові порушення ритму, застосовують аміодарон. У хворих на ФП зі структурними змінами міокарда аміодарон використовують як протирецидивний засіб за наявності СН (тоді альтернативи аміодарону немає), коронарної хвороби, значущої клапанної патології або гіпертрофії ЛШ. У випадку синдрому Вольфа – Паркінсона – Вайта при сполученні з ФП через високий ризик раптової смерті рекомендовано катетерну абляцію (клас рекомендацій І), аміодарон же може бути використаний лише для попередньої терапії при підготовці до абляції (Kirchhof et al., 2016).

Оскільки аміодарон містить йод, його застосування потребує регулярного контролю структури і функції щитоподібної залози (ЩЗ): до початку лікування, в перший рік кожні три місяці, далі – кожні шість місяців. Також необхідний контроль ЕКГ на початку терапії, через один тиждень, потім – через чотири тижні: подовження інтервалу QT >500 мс потребує припинення лікування аміодароном.



Заступниця директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), д. мед. н. Тетяна Юрївна Юзвенко розповіла про ускладнення з боку ЩЗ, які можуть розвиватися на тлі лікування аміодароном, та підходи до їхньої профілактики й лікування. Спікерка нагадала слухачам, що аміодарон – ААП бензофуранового ряду, який через високий вміст йоду (близько 37% маси, добова норма вивільнення із препарату – близько 10%) та фармакологічні властивості (інгібування периферичної

монодейодизації тироксину) може порушувати функції ЩЗ. На тлі лікування інколи виникає як тиреотоксикоз, так і гіпотиреоз. Аміодарон-індукований гіпотиреоз (АІГ) частіше розвивається у йодоносичених регіонах, а аміодарон-індукований тиреотоксикоз (АІТ) – у йододефіцитних.

Лекторка зазначила, що 2018 р. Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) розробила настанову з ведення пацієнтів з аміодарон-асоційованою дисфункцією ЩЗ (Bartalena et al., 2018), та представила основні положення документа. Так, лікування АІГ не потребує відміни аміодарону. Але за можливості його припиняють, а через 1-2 місяці у пацієнта проводять оцінку стану ЩЗ та при збереженні гіпотиреозу призначають левотироксин. У всіх випадках, коли скасування аміодарону неможливе, рекомендована терапія левотироксином (Bartalena et al., 2018).

Терапія АІТ потребує визначення форми захворювання. АІТ 1-го типу – форма йод-індукованого гіпертиреозу, спричиненого надмірним неконтрольованим біосинтезом тиреоїдного гормону тканиною ЩЗ, що функціонує автономно, у відповідь на навантаження йодом. АІТ 1-го типу зазвичай має місце, коли вже наявні захворювання ЩЗ (вузловий зоб, прихована хвороба Грейвса). АІТ 2-го типу – деструктивний тиреоїдит, що виникає у нормальній ЩЗ. Найчастіше лікар має справу зі змішаною/невизначеною формою АІТ.

Т.Ю. Юзвенко зазначила, що у настанові ЕТА рекомендовано розглядати пацієнтів з АІТ як таких, що в будь-який момент можуть потребувати невідкладного лікування через підвищений ризик смерті та ускладнень (Bartalena et al., 2018). Потрібно без зволікань виконувати тотальну тиреоїдектомію в осіб з АІТ та погіршенням функції серця або тяжким основним захворюванням серця, а також у хворих на тиреотоксикоз, що не піддається терапії.

Чи варто відмовлятися від аміодарону пацієнтам з АІТ? Скасування аміодарону небажане, адже препарат ефективно відновлює та утримує серцевий ритм, демонструє кардіопротекторні властивості. Крім того, для аміодарону та його метаболітів характерний тривалий період напіввиведення, тож припинення терапії в короткостроковій перспективі може не мати ефекту, хоча, з іншого боку, це робить малоімовірним негайне загострення кардіоваскулярної патології після скасування препарату. Перевагами відмови від аміодарону є підвищення ймовірності досягнення евтиреозу та забезпечення радикального лікування ЩЗ на більш ранній стадії. Таким чином, рекомендовано далі застосовувати аміодарон при небезпечних для життя аритміях та у критичних хворих із поганим прогнозом, але рішення про продовження/припинення використання препарату мусить бути індивідуальним та прийняте спільно кардіологами й ендокринологами.

У більшості випадків АІТ 1-го типу рекомендовані анти-тиреоїдні препарати як терапія першого вибору. Оскільки ЩЗ, завантажена йодом, є стійкою до цих ліків, може бути корисним 4-6-тижневий курс перхлорату натрію. При АІТ 2-го типу з тиреотоксикозом середнього й тяжкого ступенів рекомендоване застосування пероральних глюкокортикоїдів як лікування першої лінії. Рішення щодо терапії легких або субклінічних форм АІТ 2-го типу слід приймати з урахуванням наявних серцево-судинних патологій у тісній взаємодії з кардіологом. При змішаних/невизначених формах АІТ спочатку використовують анти-тиреоїдні засоби (тіонамід). Глюкокортикоїди можна призначати додатково або після 4-6 тижнів лікування анти-тиреоїдними засобами (Bartalena et al., 2018).

Лекторка звернула увагу аудиторії на результати ретроспективного дослідження S. Maqdas et al. (2016), в якому оцінювали ризик рецидиву АІТ при повторному призначенні аміодарону в пацієнтів з АІТ в анамнезі. Із 46 хворих, які приймали аміодарон після ~2 років перерви, рецидив АІТ стався у 30%, АІГ розвинувся у 26%, а решта протягом періоду спостереження (~6 років) перебували в евтиреоїдному стані. Більшість пацієнтів, у яких стався рецидив АІТ, мали АІТ 1-го типу.

Ризик порушень із боку ЩЗ диктує наступні особливості застосування аміодарону:

- гіпертиреоз через можливе загострення є протипоказанням до призначення препарату;
- у всіх пацієнтів перед початком лікування, потім регулярно під час нього та протягом кількох місяців після відміни препарату рекомендоване кількісне визначення вмісту тиреотропного гормону;
- зміни рівня гормонів ЩЗ у крові (підвищений тироксин, нормальний або дещо знижений трийодтиронін) не потребують відміни препарату за винятком випадків, коли наявні клінічні ознаки дисфункції ЩЗ, не пов'язані з його прийманням.

Насамкінець Т.Ю. Юзвенко підкреслила важливість мультидисциплінарного підходу та тісної взаємодії лікарів різних спеціальностей при веденні пацієнтів із ФП та дисфункцією ЩЗ.

Підготувала Тетяна Ткаченко

Ефективність триметазидину пролонгованої дії при стабільній ІХС

Мультицентрове проспективне обсерваційне дослідження ONECAPS

Мета дослідження – оцінити вплив оригінального триметазидину* 80 мг для застосування один раз на день на частоту та тяжкість нападів стенокардії.

Дизайн дослідження



ВІЗИТ 1

- Візит включення
- Оцінка частоти та тяжкості нападів стенокардії
- Призначення Предукалу ОД 80 мг*

ВІЗИТ 2

- Через 1 місяць
- Оцінка частоти та тяжкості нападів стенокардії

ВІЗИТ 3

- Через 3 місяці
- Оцінка частоти та тяжкості нападів стенокардії
- Оцінка прихильності до терапії
- Предукалом ОД 80 мг*



ПОРТРЕТ ПАЦІЄНТА

при включенні у дослідження

Табл. 1. Епідеміологічні дані та дані про ІХС	
Вік (роки)	67,9±9
<60 років (%)	17
Стенокардія в анамнезі (%)	27
Тривалість ІХС (роки)	7,8±6,7
ЧКВ (%)	35
АКШ (%)	9,1
Кардіостимулятор (%)	3,3
ІСД (%)	1,3

Примітки: ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання, ІСД – імплантаційний серцевий дефібрилятор, АКШ – аортокоронарне шунтування.

Табл. 2. Наявність факторів ризику	
Гіпертонія (%)	93,4
Цукровий діабет (%)	38,5
Дисліпідемія (%)	81,3
Курить зараз (%)	18
Курив раніше (%)	56
Недостатня фізична активність (%)	86

Табл. 3. Наявність супутньої патології	
Серцева недостатність (%)	28,5
Фібриляція передсердь (%)	15
ХОЗЛ/астма (%)	11,6
Інсульт/ТІА (%)	15
Периферичні судинні захворювання	18

Примітки: ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень, ТІА – транзиторна ішемічна атака.

Табл. 4. Терапія, яку приймав пацієнт до включення у дослідження	
Бета-блокатори (%)	87,5
Антагоністи кальцію (%)	48,9
Нітрати тривалої дії (%)	32,8
іАПФ/АРА (%)	89,4
Статини (%)	76,8
Антиагреганти (%)	83,7
Івабрадин (%)	5,4
Триметазидин МР (%)	50,5

Примітки: іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину.

Основні результати дослідження

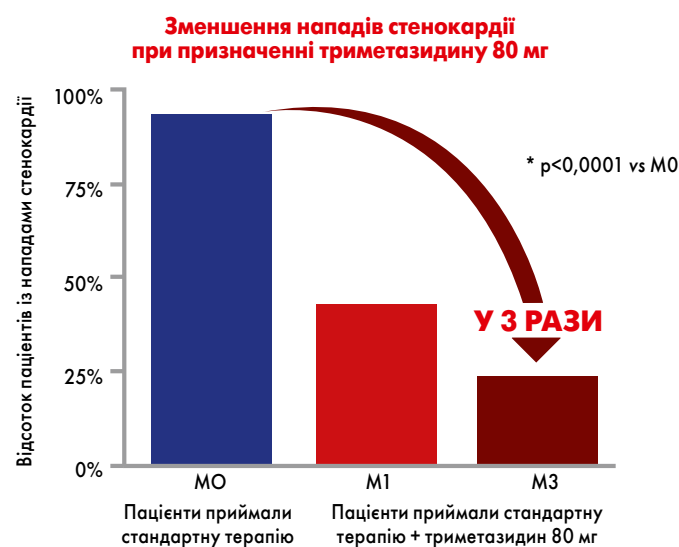


Рис. 1. Триметазидин 80 мг призначений вперше



Рис. 2. Пацієнтів перевели з триметазидину 35 мг на триметазидин 80 мг

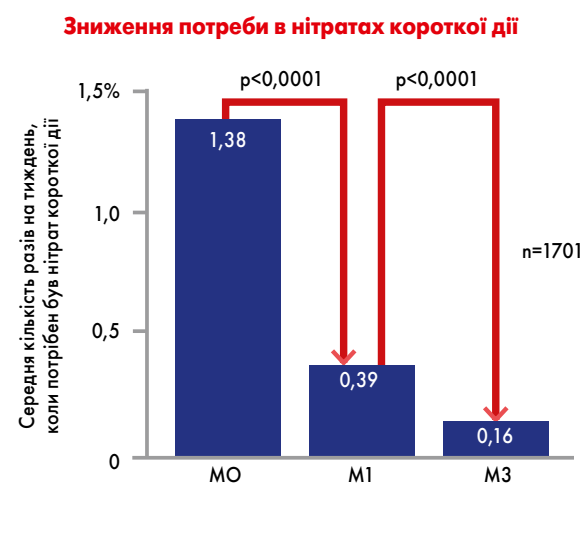


Рис. 3. Потреба в нітратах короткої дії

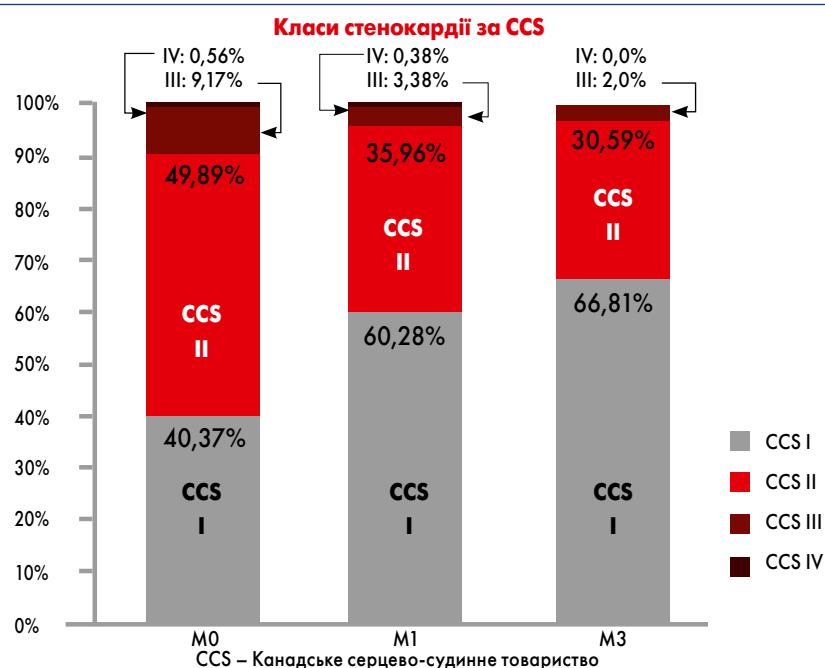


Рис. 4. Розподіл вибірки відповідно до класу стенокардії за CCS у різні моменти часу в процесі дослідження

Збільшення прихильності при лікуванні триметазидином 80 мг

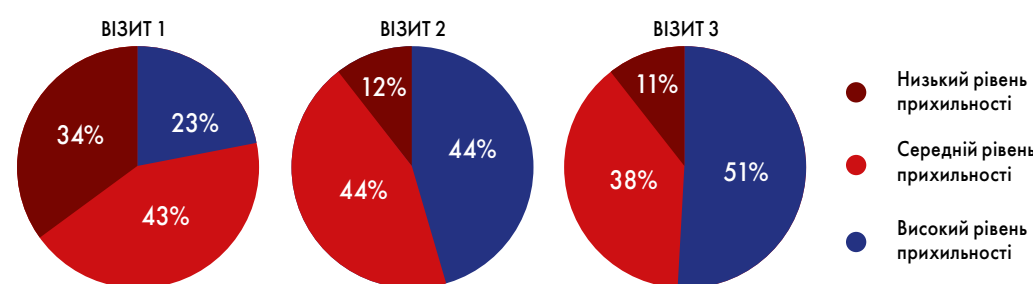


Рис. 5. Оцінка прихильності пацієнтів до призначеної терапії протягом дослідження

Висновки

Таким чином, застосування триметазидину пролонгованої дії в дозі 80 мг один раз на добу в умовах реальної клінічної практики сприяло зниженню частоти й тяжкості нападів стенокардії.

Важливо відзначити, що причиною такого поліпшення став не лише антиішемічний ефект препарату, але й підвищення прихильності пацієнтів до лікування завдяки можливості приймання триметазидину один раз на день.

* В Україні оригінальний триметазидин зареєстрований у двох дозуваннях: Предукал МР (р/п № UA/3704/02/01, наказ МОЗ України від 12.06.2017 № 651; зміни внесені 21.03.2018, наказ МОЗ України № 521) та Предукал ОД 80 мг (р/п № UA/17645/01/02, наказ МОЗ України від 30.08.2019 № 1925).

Матеріал взятий та графіки побудовані на основі TOMCS NYI J NOS DR. EFFECTIVENESS OF TRIMETAZIDINE PROLONG IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE. MULTICENTER, PROSPECTIVE, OBSERVATIONAL STUDY, ONECAPS STUDY // Огн Нейл, 2018; 159(38): 1549-1555.

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»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

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

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

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

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

Контактні телефони:

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

Газета віддрукована в ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»,
04053, м. Київ, Вознесенський узвіз, буд. 14, офіс 16/50.
Підписано до друку: вересень 2020 р.
Замовлення №0482. 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[®]
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», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28
e-mail: podpiska@health-ua.com

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

Рекомендації щодо діагностики та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії

У 2019 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) спільно з Європейським респіраторним товариством (ERS) розробило оновлені методичні рекомендації з діагностики та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). У документі узагальнено сучасні наукові докази з метою надання допомоги лікарям у виборі найкращих терапевтичних стратегій для пацієнтів із ТЕЛА в конкретній клінічній ситуації.

Впродовж останніх років ESC та інші організації розробили чимало корисних рекомендацій, зокрема щодо ведення пацієнтів із гострою ТЕЛА. Ці документи покликані сприяти кращому наданню медичної допомоги в Європі зокрема та усьому світі на основі даних, зібраних під час рутинної клінічної практики, навчальних матеріалів, що стосуються професійних потреб кардіологів і спеціалістів суміжного фаху, та всебічного огляду опублікованих доказів щодо лікування ТЕЛА. Робоча експертна група виконала оцінку діагностичних та терапевтичних процедур, зокрема співвідношення ризику й користі. Рівень доказовості та сила рекомендацій щодо конкретних стратегій лікування були зважені й визначені відповідно до заздалегідь сформованої класифікації.

Цей документ базується на попередніх настановах ESC стосовно ведення пацієнтів із ТЕЛА, опублікованих 2000, 2008 та 2014 рр. Автори зберегли багато рекомендацій із підтвердженням або посиленням їхньої обґрунтованості, однак також додали нові дані з оптимальної діагностики, оцінки та лікування осіб із ТЕЛА. Сучасні аспекти були інтегровані в попередні наукові здобутки з метою визначення оптимальних та, за можливості, об'єктивно підтверджених терапевтичних стратегій для пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою ТЕЛА.

Комплексна діагностика ТЕЛА та контроль ризику

Підвищення обізнаності про венозну тромбоемболію (ВТЕ) та зростання доступності неінвазивних методів візуалізації, переважно комп'ютерно-томографічної (КТ) ангіографії легень, спонукають клініцистів частіше запідозрювати наявність ТЕЛА та проводити діагностичні обстеження, ніж раніше. В минулому показники підтвердження ТЕЛА були низькими (до 5%), що різко контрастує із оцінкою у 50% ще на початку 1980-х рр. (Righini et al., 2015). Отже, дуже важливо, щоб за допомогою сучасних неінвазивних діагностичних стратегій можна було безпечно виключити ТЕЛА у пацієнтів із досить низькою вірогідністю захворювання (Dronkers et al., 2017). І навпаки, позитивний тест повинен характеризуватися адекватною специфічністю для встановлення показань для лікування антикоагулянтами.

Діагностичні стратегії

Для діагностики ТЕЛА використовують різні клінічні оцінювальні методики, вимірювання D-димеру в плазмі крові, процедури візуалізації та ін. За даними 3-місячного спостереження, відмова від антикоагулянтної терапії без дотримання діагностичних стратегій, що ґрунтуються на доказах, була пов'язана зі значним підвищенням частоти епізодів ВТЕ та раптової серцевої смерті (Roy et al., 2006). Науковці визнають, що діагностичний підхід при підозрі на розвиток ТЕЛА може

варіювати залежно від наявності та досвіду застосування конкретних тестів у різних лікарнях та клінічних умовах.

Хворі на підозрювану ТЕЛА із гемодинамічною нестабільністю. Клінічна ймовірність ТЕЛА зазвичай висока, і диференціальна діагностика включає тампонаду серця, гострий коронарний синдром, розшарування аорти, гостру клапанну дисфункцію та гіповолемію. У разі підозри в пацієнта ТЕЛА високого ризику, на що вказує розвиток гемодинамічної нестабільності, рекомендовано застосовувати приліжкову ехокардіографію (ЕхоКГ) або екстрену КТ-ангіографію легень залежно від клінічних обставин (I, C) (Kucher et al., 2003). У хворого з різною гемодинамічною нестабільністю підтверджена дисфункція правого шлуночка (ПШ) за даними ЕхоКГ є підставою для проведення негайної реперфузії без подальшого обстеження. Це рішення може бути підкріплене візуалізацією тромбів у правих камерах серця (Torbicki et al., 2003; Koc et al., 2016; Pierre-Justin, Pierard, 2005; Ferrari et al., 2005).

Додаткові приліжкові процедури візуалізації включають трансезофагеальну ЕхоКГ, за допомогою якої можна побачити тромби у легеневій артерії та її основних гілках, особливо у пацієнтів із дисфункцією ПШ. Проте слід обережно виконувати дане тестування в осіб із гіпоксемією. Також приліжкова компресійна ультрасонографія (КУСГ) здатна виявити проксимальний тромбоз глибоких вен (ТГВ). Окрім того, у хворих із підозрюваною ТЕЛА високого ризику та гемодинамічною нестабільністю слід негайно виконати внутрішньовенну антикоагуляцію нефракціонованим гепарином (НФГ), включно з болюсною ін'єкцією з коригуванням за вагою (I, C).

Хворі на підозрювану ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності. При підозрі на наявність ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності доцільно використовувати затверджені критерії для діагностики цього стану (I, B) (Roy et al., 2006). В осіб із середнім чи високим ризиком ТЕЛА під час обстеження необхідно якомога швидше розпочати антикоагулянтну терапію (I, C). Діагностична стратегія має базуватися на клінічній ймовірності, оціненій за клінічним судженням або валідованими правилами прогнозування (I, A) (Douma et al., 2012; Le Gal et al., 2006; Ceriani et al., 2010; Wells et al., 2001; Lucassen et al., 2011; Musset et al., 2002). В амбулаторних пацієнтів чи доставлених у відділення невідкладної допомоги з низькою/середньою клінічною вірогідністю, або осіб із малою ймовірною ТЕЛА для зменшення потреби у проведенні необов'язкової візуалізації та опромінення варто визначати рівень D-димеру в плазмі крові за допомогою високочутливого аналізу (I, A) (Perrier et al., 2005; Wells et al., 2001; Anderson et al., 2007; Righini et al., 2008; van Belle et al., 2006; Kruip et al., 2002; Perrier et al., 1999). Альтернативою фіксованому

межовому значенню D-димеру може бути негативний результат тесту на D-димер із застосуванням граничного показника, скорегованого за віком (вік $\times$ 10 мг/л у пацієнтів >50 років), для виключення ТЕЛА у хворих із низьким/середнім ризиком або малою ймовірною ТЕЛА (IIa, B) (Righini et al., 2014). Іншим варіантом межового значення D-димеру, фіксованого або скорегованого щодо віку, є рівень білкового фрагмента, адаптований до клінічної ймовірності, з метою виключення ТЕЛА (IIa, B) (van der Hulle et al., 2017). Визначення D-димеру не рекомендоване у пацієнтів із високим ризиком, оскільки нормальний результат не виключає наявності ТЕЛА навіть при використанні високочутливого аналізу (III, A) (Di Nisio et al., 2007; Stein et al., 2004). КТ-ангіографія легеневої артерії є методом другої лінії у більшості медичних центрів в осіб із підвищеним рівнем D-димеру та першої лінії – у пацієнтів із високою клінічною вірогідністю ТЕЛА.

В осіб із низькою або середньою клінічною вірогідністю або малою ймовірною ТЕЛА при отриманні нормальних даних КТ-ангіографії легень слід виключити діагноз ТЕЛА без наступного тестування (I, A) (Perrier et al., 2005; Anderson et al., 2007; Righini et al., 2008; van Belle et al., 2006). Якщо у пацієнта із середнім або високим ризиком після процедури виявлено дефект наповнення сегментарної або проксимальної зон, рекомендовано встановити діагноз ТЕЛА без додаткового обстеження (I, B) (Stein et al., 2006). У хворих із високою клінічною вірогідністю або ймовірною ТЕЛА за нормальних результатів КТ-ангіографії легень потрібно розглянути можливість виключення діагнозу ТЕЛА без подальшої перевірки (IIa, B) (van Belle et al., 2006). Додаткові діагностичні методи візуалізації для підтвердження ТЕЛА можна розглянути у випадках дефектів наповнення судин при виявленні ізольованих субсегментарних тромбів. КТ-венографія як доповнення до КТ-ангіографії легень не рекомендована (III, B) (Stein et al., 2006; Righini et al., 2008).

Якщо перфузійне сканування легень показало нормальні результати, діагноз ТЕЛА можна відхилити без додаткових тестувань (I, A) (Wells et al., 1998; Anderson et al., 2007; Perrier et al., 1999). Якщо вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія (V/Q-сканування) доступна, це оптимальний варіант для пацієнтів із підвищеним D-димером та протипоказанням до проведення КТ-ангіографії легень. Окрім того, варто віддавати перевагу даному методу задля уникнення зайвого опромінення, особливо у пацієнтів молодшого віку та жінок (Brenner, Hall, 2007). Якщо дані V/Q-сканування показують високий ризик ТЕЛА, діагноз має бути підтверджений без додаткових процедур (IIa, B). У пацієнтів із низькою клінічною вірогідністю та малою ймовірною ТЕЛА доцільно розглянути проведення

вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії у поєднанні з негативним проксимальним результатом КУСГ для виключення ТЕЛА (IIa, B) (Wells et al., 1998; Anderson et al., 2007; Perrier et al., 1999). Для діагностики ТЕЛА можна також застосовувати вентиляційно-перфузійну однофотонно-емісійну КТ (IIb, B) (Bajc et al., 2008; Gutte et al., 2009; Collart et al., 2002). Якщо у пацієнта із клінічною підозрою на ТЕЛА внаслідок КУСГ виявлено проксимальний ТГВ, діагноз ВТЕ (та ТЕЛА) має бути підтверджений (I, A) (Righini et al., 2008; Le Gal et al., 2006). Коли ж дані КУСГ демонструють лише дистальний ТГВ, слід розглянути можливість додаткового обстеження для підтвердження діагнозу ТЕЛА (IIa, B) (Righini et al., 2009). Якщо для цього використовують позитивний проксимальний результат КУСГ, потрібно враховувати оцінку тяжкості ТЕЛА для визначення лікування із контролем ризику (IIa, C) (Meyer et al., 2014). Магнітно-резонансна ангіографія для виключення діагнозу ТЕЛА не рекомендована (III, A) (Revel et al., 2012; Stein et al., 2010).

Оцінка ступеня виразності ТЕЛА та ризику ранньої смерті

Стратифікація ризику пацієнтів із гострою ТЕЛА обов'язкова для визначення оптимального терапевтичного підходу. Початкова стратифікація ризику ґрунтується на клінічних симптомах та ознаках гемодинамічної нестабільності, які свідчать про високий ризик ранньої смерті. Серед пацієнтів із ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності подальша стратифікація ризику потребує оцінювання двох прогностичних критеріїв, як-от:

- клінічні, візуальні та лабораторні показники тяжкості ТЕЛА, здебільшого пов'язані з дисфункцією ПШ;
- наявність коморбідності та будь-яких інших обтяжувальних станів, які можуть негативно вплинути на ранній прогноз.

Гостра правополуночкова недостатність являє собою швидко прогресувальний синдром із системним застоєм через порушення наповнення ПШ та/або зменшення відтоку крові з ПШ. Це критичний фактор, що визначає клінічні наслідки при гострій ТЕЛА (Harjola et al., 2016). Тахікардія, низький систолічний артеріальний тиск (АТ), респіраторна недостатність (тахіпноє та/або низький рівень сатурації $[SaO_2]$), синкопе – окремо або в поєднанні, пов'язані з несприятливим короткочасним прогнозом при гострій ТЕЛА.

Для стратифікації раннього ризику в пацієнтів використовують ЕхоКГ-параметри. Загалом дані про дисфункцію ЛШ на ЕхоКГ виявлено у $\geq 25\%$ неселективних хворих на гостру ТЕЛА (Kurnicka et al., 2016). Також із цією метою корисними є результати КТ-ангіографії легеневої артерії. Огляд серця у 4-камерному зрізі за допомогою КТ-ангіографії дозволяє виявити збільшення ПШ як показник його дисфункції.

Серед лабораторних біомаркерів корисними є маркери пошкодження міокарда. Підвищені концентрації тропоніну в плазмі крові при надходженні можуть асоціюватися з гіршим прогнозом у гострій фазі ТЕЛА.

Лактат є маркером дисбалансу між поступленням і споживанням тканинами кисню та, як наслідок, тяжкої ТЕЛА з явним або неминучим порушенням гемодинаміки. Підвищений рівень креатиніну в сироватці крові та знижена (розрахункова) швидкість клубочкової фільтрації пов'язані з 30-денною смертністю через будь-які причини при гострій ТЕЛА (Kostrubiec et al., 2019). Вазопресин вивільняється при ендогенному стресі, гіпотонії, низькому рівні СО. Стосовно маркерів дисфункції ПШ, перевантаження ПШ тиском унаслідок гострої ТЕЛА корелює зі збільшенням розтягування міокарда, що призводить до вивільнення натрійуретичного пептиду типу В (BNP) і N-кінцевого (NT)-проBNP. Таким чином, рівень натрійуретичних пептидів у плазмі крові відображає тяжкість дисфункції ПШ та гемодинамічний компроміс у разі гострої ТЕЛА (Henzler et al., 2012).

Прогностична оцінка

Рекомендовано виконувати початкову стратифікацію ризику підозрюваної або підтвердженої ТЕЛА на основі наявності гемодинамічної нестабільності у пацієнтів із високим ризиком ранньої смерті (I, B). За відсутності гемодинамічної нестабільності слід проводити подальшу стратифікацію осіб із гострою ТЕЛА для виявлення груп низького та середнього ризику (I, B) (Meyer et al., 2014; Jimenez et al., 2016; Hobohm et al., 2016; Becattini et al., 2017). Також у хворих без гемодинамічної нестабільності слід дотримуватися правил клінічного прогнозування з огляду на виразність ТЕЛА та супутні патології, переважно за індексами тяжкості PESI або його спрощеної форми sPESI, для оцінки ризику в гострій фазі ТЕЛА (IIa, B) (Aujesky et al., 2011; Aujesky et al., 2005; Jimenez et al., 2010).

Оцінку ПШ за допомогою методів візуалізації, як-то трансторакальна ЕхоКГ та КТ-ангіографія легеневої артерії, або лабораторних біомаркерів (серцевих тропонінів, натрійуретичних пептидів тощо) слід враховувати навіть за наявності низького показника PESI або негативного — sPESI (IIa, B) (Barco et al., 2019). У пацієнтів без гемодинамічної нестабільності можна розглянути використання валідованої оцінки, що поєднує клінічні, візуалізувальні та лабораторні прогностичні фактори, пов'язані з ТЕЛА, для наступної стратифікації тяжкості гострого епізоду ТЕЛА (IIb, C) (Jimenez et al., 2016; Hobohm et al., 2016; Fernandez et al., 2015; Bova et al., 2014; Dellas et al., 2014; Lankeit et al., 2013).

Стратегії лікування осіб із ТЕЛА Гемодинамічна й респіраторна підтримка пацієнтів

Гіпоксемія є однією з ознак тяжкої ТЕЛА і переважно асоційована з невідповідністю між вентиляцією та перфузією. Використання додаткового кисню показане пацієнтам із ТЕЛА та $\text{SaO}_2 < 90\%$. Необхідно також розглянути подальші методи оксигенації, зокрема подання кисню з високим рівнем потоку та штучну вентиляцію легень у разі, приміром, зупинки серця, з огляду на те, що корекція гіпоксемії неможлива без одночасної реперфузії легень (Messika et al., 2017; Lacroix et al., 2017). Тимчасове використання механічної кардіопульмональної підтримки, переважно за допомогою екстракорпоральної мембранної оксигенації, може бути корисним для пацієнтів із ТЕЛА високого ризику та порушенням

кровообігу або зупинкою серця. Невідкладна допомога у разі зупинки серця передбачає застосування розширеного комплексу реанімаційних заходів. Насамперед доцільно розглянути використання тромболітичної терапії. Після приймання тромболітичного препарату слід проводити серцево-легеневу реанімацію принаймні 60-90 хв, перш ніж припинити спроби (Truhlar et al., 2015).

Гостра правощлуночкова недостатність, що призводить до низького системного кровотоку, є основною причиною летальних наслідків серед пацієнтів із ТЕЛА високого ризику. Якщо центральний венозний тиск низький, можна застосовувати помірне (<500 мл) рідинне навантаження, що сприятиме підвищенню серцевого індексу в осіб із гострою ТЕЛА (Mercat et al., 2012). Мінімальне рідинне навантаження може бути доцільним у разі поєднання низького АТ та відсутності підвищення тиску наповнення ПШ. Оцінка центрального венозного тиску за допомогою його моніторингу чи ультразвукової візуалізації положення кава-фільтра може допомогти визначити об'ємне навантаження.

Часто необхідно використовувати вазопресори супутньо або під час очікування фармакологічного, хірургічного чи інтвенційного реперфузійного лікування. Вазодилататори знижують тиск у легеневій артерії та легеневий судинний опір, але можуть погіршити гіпотензію та системну гіперперфузію через недостатню специфічність після системного внутрішньовенного введення щодо легеневої судинної системи.

Антикоагулянтна та реперфузійна терапія

Пацієнтам із середньою чи високою клінічною ймовірністю ТЕЛА під час діагностичного обстеження рекомендована негайна антикоагулянтна терапія (I, C). Якщо антикоагуляцію розпочато парентерально, більшості хворих доцільно призначати низькомолекулярний гепарин (НМГ) або фондапаринукс (а не НФГ) (I, A) (Cossette et al., 2010; Buller et al., 2003, 2004; Robertson, Jones, 2017). При ініціації

пероральної антикоагулянтної терапії, за відсутності у пацієнта з ТЕЛА протипоказань для використання нових оральних антикоагулянтів (НОАК), як-от апіксабан, дабігатран, едоксабан або ривароксабан, рекомендовано надавати перевагу цим препаратам перед антагоністами вітаміну К (АВК) (I, A). Дабігатран не слід застосовувати пацієнтам із кліренсом креатиніну (КК) <30 мл/хв. Едоксабан потрібно призначати у дозі 30 мг/добу при КК 15-50 мл/хв і не рекомендовано у разі КК <15 мл/хв. Ривароксабан та апіксабан варто використовувати з обережністю хворим із КК 15-29 мл/хв та не рекомендовано при цьому показнику <15 мл/хв. НОАК не слід призначати особам із тяжким порушенням функції нирок, під час вагітності та лактації, а також пацієнтам із синдромом антифосфоліпідних антитіл (III, C) (Agnelli et al., 2013; Buller et al., 2012; Schulman et al., 2009, 2014; Buller et al., 2013). Якщо ж хворі отримують АВК, доцільне сумісне застосування парентерального антикоагулянту до досягнення міжнародного нормалізованого відношення 2,5 при діапазоні 2,0-3,0 (I, A) (Brandjes et al., 1992; Hull et al., 1990).

Тромболітична терапія рекомендована пацієнтам із погіршенням гемодинамічних параметрів при застосуванні антикоагулянтів (I, B) (Marti et al., 2015). Реперфузійна терапія, здебільшого системний тромболізис, є методом вибору в осіб із ТЕЛА високого ризику. Альтернативою може бути хірургічна емболектомія або черезшкірне катетерне втручання в осіб із протипоказанням до зазначеної вище процедури (IIa, C). Хворим на ТЕЛА із низьким чи середнім ризиком не варто призначати рутинне використання системного тромболізу (III, B) (Meyer et al., 2014). Співвідношення ризику та користі хірургічної емболектомії або катетерних процедур при ТЕЛА низького чи середнього ризику ще не встановлено.

Алгоритм терапевтичного підходу з огляду на ризик гострої ТЕЛА показаний на рисунку 1. Після реперфузійної терапії та стабілізації гемодинаміки пацієнтів із ТЕЛА високого ризику можна

переводити з парентерального на пероральне антикоагулянтне лікування. Необхідно дотримуватися вимог щодо вищої початкової дози апіксабану чи ривароксабану (протягом 1 та 3 тижнів після встановлення діагнозу ТЕЛА відповідно) або мінімального загального періоду (п'ять днів) антикоагулянтної терапії гепарином до переходу на дабігатран чи едоксабан.

Необхідно розглянути створення мультидисциплінарної команди та програми з контролю ТЕЛА високого та, в окремих випадках, середнього ризику залежно від медичних ресурсів та клінічного досвіду, наявних у кожній лікарні (IIa, C).

Рекомендації стосовно лікування осіб із ТЕЛА низького ризику. При прийнятті рішення щодо раннього виписки та продовження лікування у домашніх умовах пацієнтів із ТЕЛА низького ризику необхідно провести ретельне діагностичне обстеження (Aujesky et al., 2011; Agterof et al., 2010; Zondag et al., 2011; Barco et al., 2020). При цьому варто враховувати наступні критерії:

- наявний низький ризик ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА, або серйозних ускладнень;
- відсутнє тяжке коморбідне захворювання або обтяжливі обставини, що можуть призвести до госпіталізації;
- буде забезпечено належну амбулаторну допомогу й антикоагулянтне лікування з огляду на дотримання пацієнтом режиму терапії та доступні клінічні можливості в межах системи охорони здоров'я.

У домашніх умовах корисним є застосування критеріїв виключення Hestia, що передбачають простий збір даних біля ліжка хворого. Вони включають аспекти тяжкості ТЕЛА, коморбідності та можливості домашнього лікування. Індекси тяжкості PESI та sPESI шляхом фіксування клінічних параметрів щодо виразності ТЕЛА та супутніх станів дозволяють оцінити загальну 30-денну смертність.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із ТЕЛА середнього ризику. У більшості випадків гострої ТЕЛА без гемодинамічного компромісу оптимальним вибором є парентеральна або пероральна антикоагулянтна терапія (без реперфузії). Як показано на рисунку 1, нормотензивні пацієнти, що мають принаймні один показник підвищеного ризику, пов'язаного з ТЕЛА, обтяжливий стан або супутню хворобу, повинні бути госпіталізовані. Цю групу хворих із ознаками дисфункції ПШ на ЕхоКГ або КТ-ангіографії легень, що супроводжуються позитивним тестом на тропонін, слід контролювати протягом перших годин чи днів через ризик ранньої гемодинамічної декомпенсації та порушення кровообігу (Meyer et al., 2014).

Звичайна реперфузійна терапія, зокрема системний тромболізис із повною дозою, не рекомендована, оскільки ризик виникнення небезпечних для життя ускладнень кровотечі є надто високим при зіставленні з очікуваною користю від лікування (Righini et al., 2009). Пацієнтам з ознаками гемодинамічної нестабільності необхідно призначити тромболітичну терапію чи, як альтернативу, — хірургічну емболектомію або черезшкірне катетерне втручання. Можливою доцільною тактикою для осіб із ТЕЛА середнього та високого ризику є продовження антикоагулянтної терапії НМГ протягом перших 2-3 днів для стабілізування стану перед переведенням на пероральні антикоагулянти.

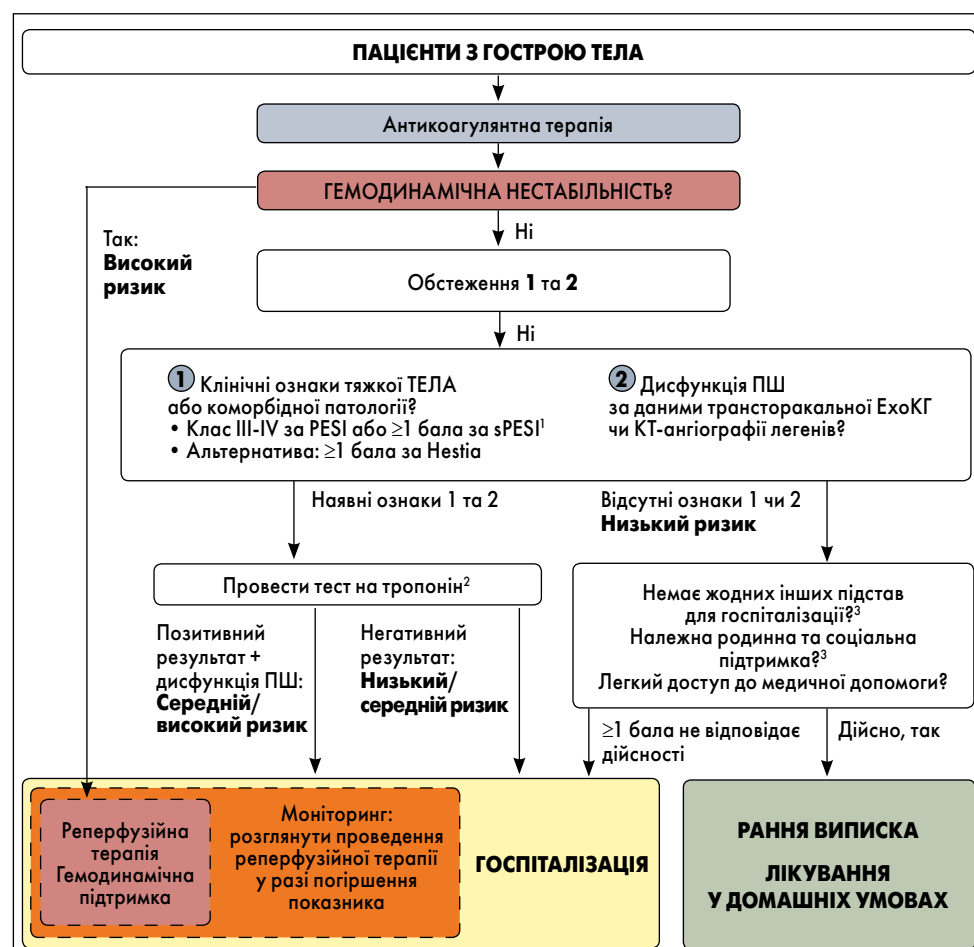


Рис. 1. Алгоритм стратегії лікування пацієнтів із гострою ТЕЛА з огляду на ризик

Примітки: ¹ Рак, серцева недостатність та хронічні захворювання легень включені до критеріїв PESI та sPESI; ² тест на серцевий тропонін, можливо, вже був виконаний під час початкового діагностичного обстеження; ³ включно за критеріями Hestia.

Продовження на наст. стор.

Рекомендації щодо терапії хворих на ТЕЛА високого ризику. У пацієнтів із ТЕЛА групи високого ризику рекомендовано негайно починати антикоагулянтну терапію НФГ, зокрема болюсну ін'єкцію з коригуванням за вагою (I, C). Також доцільно проводити системну тромболітичну терапію (I, B) (Marti et al., 2015). Хворим на ТЕЛА групи високого ризику слід призначати хірургічну легенеvu емболектомію (I, C) або черезшкірне катетерне втручання (IIa, C), яким тромболіз протипоказаний чи виявився неефективним (Meneveau et al., 2006). Крім того, у даній популяції пацієнтів варто розглянути застосування норадреналіну та/або добутаміну (IIa, C). Використання екстракорпоральної мембранної оксигенації можливе у поєднанні з хірургічною емболектомією або черезшкірним катетерним втручанням в осіб із ТЕЛА та рефрактерною серцевою недостатністю або зупинкою серця (IIb, C).

Встановлення кава-фільтрів

Встановлення кава-фільтра у просвіт нижньої порожнистої вени слід розглянути у пацієнтів із гострою ТЕЛА та абсолютними протипоказаннями до антикоагулянтної терапії (IIa, C). Також застосування даних пристроїв може бути доцільним у разі розвитку рецидиву ТЕЛА незважаючи на антикоагулянтне лікування (IIa, C). Рутинне використання кава-фільтрів не рекомендоване (III, A) (Mismetti et al., 2015; PREPIC Study Group, 2005; Decousus et al., 1998).

Тривале лікування та профілактика рецидивів

Метою тривалої (рутинної) антикоагулянтної терапії є завершення лікування гострого епізоду ТЕЛА та профілактика рецидиву ВТЕ. Частота рецидивів ВТЕ не залежить від клінічного прояву першої події. Однак у хворих на ТЕЛА ВТЕ частіше рецидивує як ТЕЛА, тоді як у тих, хто мав ТГВ, – знов як ТГВ (Murin et al., 2002). Частота летальних наслідків рецидивувальної ВТЕ у пацієнтів із наявним раніше ТЕЛА вдвічі перевищує випадки повторної ВТЕ після ТГВ (Carrier et al., 2010; Douketis et al., 2007).

Продовження антикоагулянтної терапії у пацієнтів із ТЕЛА без онкозахворювань

Для всіх пацієнтів із ТЕЛА рекомендовано проводити антикоагулянтну терапію протягом ≥ 3 місяців (I, A) (Boutitie et al., 2011). Припинити приймання пероральних антикоагулянтів через три місяці доцільно хворим із першим епізодом ТЕЛА/ВТЕ, яка є вторинною щодо основного тимчасового/зворотного фактора ризику (I, B) (Agnelli et al., 2003; Baglin et al., 2003; Iorio et al., 2010). Особам із рецидивувальною ВТЕ (принаймні одним попереднім епізодом ТЕЛА чи ТГВ), що не пов'язана з основним тимчасовим/зворотним фактором ризику, слід продовжувати антикоагулянтну терапію на невизначений термін, але > 3 місяців (I, B) (Schulman et al., 1997). Пацієнтам із синдромом антифосфоліпідних антитіл рекомендоване пероральне застосування антикоагулянтів та АВК протягом невизначеного періоду (I, B) (Schulman et al., 1998). У хворих із першим епізодом ТЕЛА за відсутності встановленого фактора ризику необхідно розглянути довгострокову

пероральну антикоагулянтну терапію невизначеної тривалості (IIa, A) (Couturaud et al., 2015; Agnelli et al., 2003; Boutitie et al., 2011; Bauersachs et al., 2010; Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013).

У пацієнтів із першим епізодом ТЕЛА, що пов'язана зі стійким фактором ризику, відмінним від синдрому антифосфоліпідних антитіл, доречним може виявитися довгострокове використання пероральних антикоагулянтів невизначеної тривалості (IIa, C) (Couturaud et al., 2015; Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2003). Крім того, таке лікування, ймовірно, буде доцільним в осіб із першим епізодом ТЕЛА, що асоційована з незначним тимчасовим або зворотним фактором ризику (IIa, C) (Couturaud et al., 2015; Agnelli et al., 2003; Weitz et al., 2017). Варто зауважити, що у пацієнтів необхідно оцінити ризик кровотечі для виявлення та лікування модифікованих факторів ризику, що може вплинути на прийняття рішення щодо тривалості та режиму/дозування антикоагулянтів.

У разі продовження пероральної антикоагулянтної терапії після епізоду ТЕЛА у пацієнта без онкозахворювання, через шість місяців слід розглянути зниження дози апіксабану (2,5 мг двічі на день) або ривароксабану (10 мг/добу) (IIa, A) (Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013). Якщо для тривалого антикоагулянтного лікування обрано дабігатран чи едоксабан, доза має лишатися незмінною, оскільки терапевтичні схеми при зменшеній дозі у спеціальних розширених випробуваннях не вивчали.

У пацієнтів, які відмовляються приймати або не переносять пероральні антикоагулянти, в межах тривалого профілактичного лікування ВТЕ можна розглянути застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) або сулодексиду (IIb, B) (Brighton et al., 2012; Becattini et al., 2012; Andreozzi et al., 2015). У хворих, які продовжують приймати антикоагулянти, рекомендовано проводити регулярну оцінку толерантності та прихильності до терапії, функції печінки та нирок (особливо у тих, хто отримує НОАК), ризику кровотечі тощо (I, C) (Andreozzi et al., 2018).

Продовження антикоагулянтної терапії після ТЕЛА у пацієнтів з онкопатологією

У хворих на рак після епізоду ТЕЛА слід розглянути застосування НМГ підшкірно з урахуванням ваги протягом перших шести місяців (IIa, A) (Lee et al., 2015; Deitcher et al., 2006; Lee et al., 2003; Meyer et al., 2002). Едоксабан (IIa, B) та ривароксабан (IIa, C) потрібно розглянути як альтернативу підшкірному введенню НМГ з корегуванням за вагою в осіб без раку шлунково-кишкового тракту (Raskob et al., 2018; Young et al., 2018). У пацієнтів із ТЕЛА та онкологічним захворюванням доречною може стати довгострокова антикоагулянтна терапія (після перших шести місяців) невизначеної тривалості, або ж поки рак не буде вилікований (IIa, B) (Napolitano et al., 2014). У хворих на онкопатологію рекомендовано розглянути лікування несистемної ТЕЛА, що є зіставним із таким симптомної ТЕЛА, якщо вона уражає сегментарні або більш проксимальні гілки, кілька підсегментарних судин або підтверджено односудинний ТГВ у підсегментарній частині (IIa, B) (den Exter et al., 2011; Dentali et al., 2010).

Лікування ТЕЛА у вагітних

Діагностика. У разі підозри на розвиток ТЕЛА під час вагітності або в післяпологовий період рекомендовано виконати діагностичну оцінку за допомогою валідованих методів (I, B) (Righini et al., 2018; van der Pol et al., 2019). Для виключення ТЕЛА у цій популяції хворих слід враховувати показники вимірювання Д-димеру та критерії клінічного прогнозування (IIa, B) (Righini et al., 2018; van der Pol et al., 2019). У вагітних пацієнток при підозрюванні ТЕЛА (особливо за наявності симптомів ТГВ) потрібно розглянути можливість проведення КУСГ для уникнення зайвого опромінення (IIa, B) (Righini et al., 2018). Перфузійну скінтиграфію або КТ-ангіографію легень (за низької дози радіації) можна застосовувати для виключення підозрюваної ТЕЛА (IIa, C) (Sheen et al., 2018; van Mens et al., 2017).

Лікування. У більшості жінок із ТЕЛА без гемодинамічної нестабільності на ранніх термінах вагітності рекомендовано призначити терапію НМГ у фіксованій дозі з урахуванням ваги (I, B) (Romualdi et al., 2013; Greer, Nelson-Piercy, 2005). У вагітних із ТЕЛА високого ризику слід розглянути проведення тромболізу або хірургічної емболектомії (IIa, C) (Martillotti et al., 2017).

Введення спинальної або епідуральної голки не рекомендоване, якщо не минуло ≥ 24 год із моменту використання останньої дози НМГ (III, C). Не варто застосовувати НМГ протягом 4 год після видалення епідурального катетера (III, C). Не слід призначати НОАК під час вагітності або годування грудьми (III, C). Амніотичну емболію доцільно розглянути у вагітній або жінки після пологів із зупинкою серця нез'ясованої природи, стійкою гіпотензією або дихальною недостатністю, особливо якщо вона супроводжується дисемінованою внутрішньосудинною коагуляцією (IIa, C) (Fitzpatrick et al., 2016; Fong et al., 2015; McDonnell et al., 2015).

Подальше спостереження за хворими після гострої ТЕЛА

У пацієнтів, що перенесли гострий ТЕЛА, рекомендовано проводити регулярну клінічну оцінку через 3–6 місяців після епізоду (I, B) (Konstantinides et al., 2017; Weitz et al., 2017; Agnelli et al., 2013; Albaghdadi et al., 2018). При цьому лікар має відстежувати симптоми, що можуть свідчити про розвиток рецидивів, кровотеч, злоякісних новоутворень або постійні/нові обмеження фізичної активності, а також прийняти рішення щодо продовження антикоагулянтної терапії. Для забезпечення оптимального переходу від стаціонарної допомоги до піклування в домашніх умовах слід застосовувати інтегровану модель догляду за пацієнтами після ТЕЛА із залученням клініцистів, медичних сестер відповідної кваліфікації та лікарів первинної ланки (I, C).

Симптоматичних пацієнтів із невідповідними дефектами перфузії, що зберігаються при проведенні V/Q-сканування через три місяці після гострої ТЕЛА, потрібно направити до спеціалізованого медичного центру, беручи до уваги результати ЕхоКГ, вимірювання рівня натрійуретичного пептиду та/або кардіопульмонального навантажувального тесту (КНТ) (I, C) (Kim et al., 2013). В осіб зі стійким/новим випадком диспное та/або обмеженням фізичної активності після ТЕЛА, а також у безсимптомних пацієнтів із факторами ризику хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ХТЕЛГ) слід розглянути проведення подальшого діагностичного обстеження (IIa, C) (Pepke-Zaba et al., 2011; Lang et al., 2013; Bonderman et al., 2009; Barco et al., 2018).

Стратегія ведення пацієнтів та діагностичне обстеження щодо довгострокових наслідків ТЕЛА схематично представлені на рисунку 2. Важливо визначити оптимальний підхід щодо подальшого спостереження за хворими з використанням спектра діагностичних процедур, які можуть бути корисними для осіб зі збереженими симптомами та функціональними порушеннями після гострої ТЕЛА. Навіть за відсутності стійких симптомів або обмеження функціональної активності ризик розвитку ХТЕЛГ у таких пацієнтів може бути досить високим. Тож для виявлення та вивчення даної популяції хворих необхідне проведення подальших проспективних когортних досліджень.

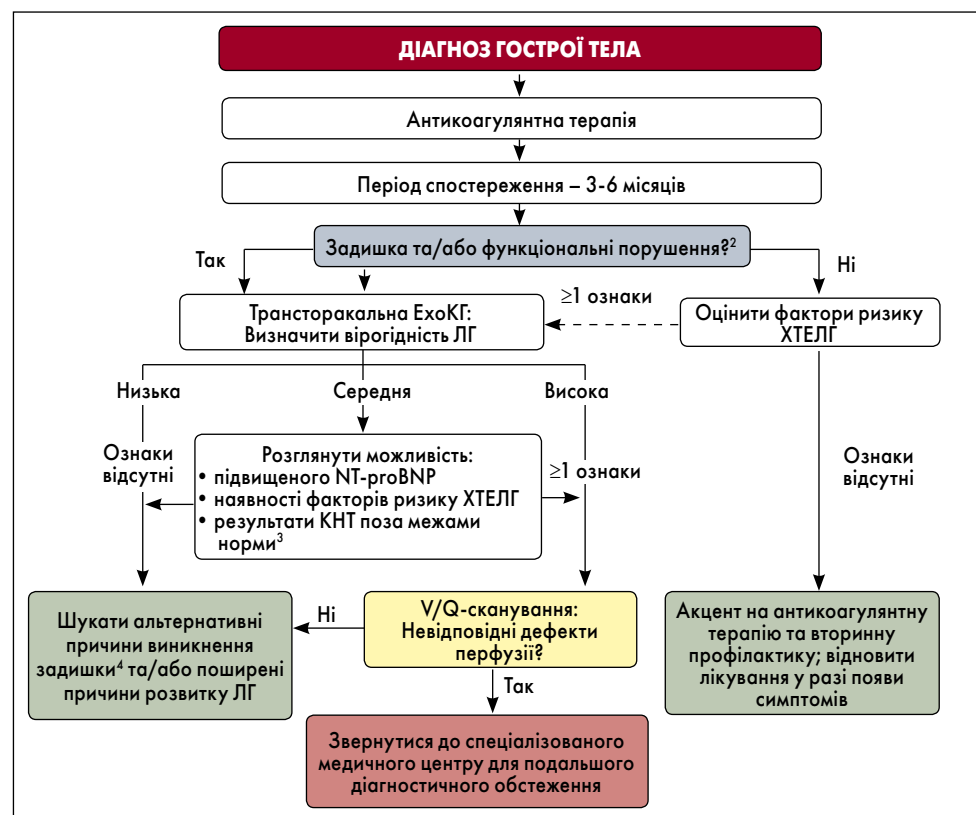


Рис. 2. Стратегія подальшого ведення пацієнтів та діагностичне обстеження щодо довгострокових наслідків ТЕЛА

Примітки: ¹ Слід оцінити стійкість (чи новий випадок) і тяжкість задихки або функціональні порушення, а також перевірити можливі ознаки рецидиву ВТЕ, раку чи ускладнення кровотечі внаслідок антикоагулянтної терапії; ² стандартизовану оцінку задихки можна виконати за допомогою шкали Ради з медичних досліджень, функціонального класу – за критеріями BOOЗ (Guerin et al., 2014; Galie et al., 2016); ³ результати поза межами норми включають, зокрема, зменшення максимальної аеробної здатності (пікове споживання кисню), підвищення вентиляційного еквівалента для вуглекислого газу та зниження парціального тиску діоксиду вуглецю у видихуваному повітрі наприкінці видиху; ⁴ необхідно розглянути можливість проведення КНТ при діагностичному обстеженні.

Актуальні питання сучасної діагностики та лікування серцевої недостатності

Цьогоріч влітку відбулася багатодисциплінарна онлайн-конференція, присвячена основним аспектам сучасних діагностично-лікувальних можливостей серцевої недостатності «Heart Failure Deep Dive». Ініціаторами науково-освітнього проєкту національного рівня стали співробітники Інституту серця МОЗ України та розташованих на цій клінічній базі кафедр Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ).

Серцева недостатність: діагностика, консервативне та хірургічне лікування



Генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НМАПО ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Борис Михайлович Тодуров розповів про останні досягнення та сучасні можливості хірургічного лікування СН.

Спікер зазначив, що за минулий рік в Інституті серця було виконано майже 6200 оперативних втручань на серці, із них дві трансплантації серця після тривалої перерви та кілька процедур імплантації механічного серця (на сьогодні загалом вісім).

Вперше в Україні механічне серце було імплантоване 2016 р. командою лікарів Інституту серця. Треба зауважити, що часто імплантат механічного серця, зокрема через наявність протипоказань до трансплантації донорського серця, є кінцевим варіантом лікування СН. Із механічним серцем хворі можуть жити до 15 років без імуносупресивної терапії. Крім того, з кожним роком структура механічних сердець вдосконалюється, що значно полегшує процедуру їхньої імплантації.

Же рутинними в Інституті серця стали процедури ендоваскулярного протезування аортального клапана (трансаортальне катетерне протезування, TAVI) при кальцинозі аорти у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та поліорганною недостатністю. Також було успішно виконано процедуру ендоваскулярної імплантації мітрального клапана (МК) спільно із професором Р. Ланге (Німеччина).

На додачу, професор Б.М. Тодуров зауважив, що в Інституті серця активно впроваджуються такі нові методики, як імплантат ендоваскулярних стимуляторів через яремну або стегнову вену та 3D-моделювання для корекції аортального клапана (АК) у разі його стенозу або недостатності. Останній метод полягає в комп'ютерному моделюванні індивідуально для кожного пацієнта фіброзного кільця АК з наступним протезуванням його стулок із тканини власного перикарда (операція Озакі, або неокспідалізація АК).



Завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов розглянув основні підходи до лікування та діагностики СН. За словами лектора, стрімкий розвиток доказової медицини, поява нових засобів фармакотерапії, інтервенційних технологій та удосконалення хірургічних втручань останніми роками зумовили радикальні зміни

у практиці ведення пацієнтів із СН. На сьогодні основним міжнародним узгодженим документом щодо терапії СН є рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) із діагностики й лікування гострої та хронічної СН (ХСН). На відміну від вітчизняної класифікації ХСН, яку лікарі продовжують застосовувати, в європейських настановах виділяють термін «транзиторна СН», тобто епізодична або зворотна.

У розвинутих країнах найчастіше користуються американською класифікацією ХСН, яку було вперше опубліковано 2001 р. Відповідно до неї виділяють чотири стадії СН:

- А – наявні фактори ризику виникнення СН у майбутньому, але немає жодних ознак ураження серця;
- В – безсимптомна стадія, але є структурне ураження серця (хвороби клапанів, гіпертрофія ЛШ тощо);
- С – наявні симптоми СН (задишка, втома, набряки);
- D – термінальна стадія СН.

Крім того, в рекомендаціях ESC (2016) з'явилася нова класифікація ХСН залежно від насосної систолічної функції серця. Так, було виділено своєрідний проміжний

діапазон ФВ («сіра зона» — 40–49%) в осіб із відповідними підтвердженнями структурної хвороби серця та підвищеним рівнем натрійуретичного пептиду (НУП). Для лікаря, який веде такого пацієнта, дуже важливо усвідомлювати, що являє собою ця проміжна ФВ — етап прогресування хвороби серця, потенційно зворотну дисфункцію ЛШ чи частково відновлену його функцію. Саме від розуміння патофізіологічної основи розвитку СН надалі залежатимуть пріоритети лікування.

Згідно з настановою ESC (2016), алгоритм діагностики СН включає оцінку клінічних симптомів, фізикальний огляд, загальноклінічні методи обстеження з обов'язковою реєстрацією електрокардіограми (ЕКГ). Після цього можливі два варіанти підтвердження або спростування діагнозу ХСН:

1. Проведення ехокардіографії (ЕхоКГ).
2. Визначення рівня НУП із наступним проведенням ЕхоКГ за умови підвищеного рівня НУП.

О.Й. Жарінов звернув увагу слухачів на те, що підтвердження патології серця саме за допомогою ЕКГ та ЕхоКГ є обов'язковою передумовою коректного діагнозу СН. Зокрема, оцінка систолічної функції ЛШ під час проведення ЕхоКГ є ключовим аспектом обстеження пацієнтів із СН, оскільки використання певних позицій наявних стандартів лікування СН значною мірою залежить саме від показника ФВ ЛШ.

Діагностика СН зі збереженою ФВ потребує ретельної уваги лікаря, обов'язкової верифікації структурних хвороб серця та проведення диференційної діагностики з рідкісними захворюваннями, як-от орфанні хвороби, синдром Піквіка, міксоми передсердь, рідкісні кардіоміопатії (КМП), що можуть бути причиною СН. У таких ситуаціях використовують метод магнітно-резонансної томографії (МРТ) із контрастуванням, який має велике значення у діагностиці некоронарних патологій серця. Слід пам'ятати, що клінічну картину СН зі збереженою ФВ ЛШ можуть імітувати також низка позасерцевих станів — тиреотоксикоз, анемія, хронічне обструктивне захворювання легень. Існує й особливий варіант правосерцевої недостатності, який здебільшого пов'язаний із вадами серця або посттромбоемболічною легеневою гіпертензією.

Важливим аспектом у сучасній діагностиці ХСН є можливість ремодельовання ЛШ та зворотність СН. Так, найвиразніші зворотні зміни ЛШ можна очікувати при тахікардіоміопатії, коли СН провокується порушенням серцевого ритму (найчастіше — це фібриляція передсердь). Крім того, до основних причин дисфункції ЛШ, за яких імовірно суттєве покращення, відносять інтоксикації, активний міокардит, системні автоімунні хвороби, приймання кардіотоксичних препаратів тощо.

Успіх лікування пацієнтів із СН зазвичай зумовлений як певним стилем їхнього життя (ретельний щоденний контроль маси тіла, кількості вжитої рідини за добу, можливість помірних фізичних навантажень тощо), так і сучасними підходами в консервативному або хірургічному веденні таких хворих.

Спікер підкреслив, що за останні 2–3 десятиріччя медикаментозне лікування СН дуже змінилося. Так, на сьогодні його основою є така група препаратів, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), які призначають пожиттєво. За непереносимості іАПФ альтернативою є блокатори рецепторів ангіотензину II, серед яких ефективність при СН доведено принаймні для двох молекул — валсартану та кандесартану (Maggioni et al., 2002; Granger et al., 2003).

Ще одна група лікарських засобів із доведеною ефективністю у хворих на ХСН — β-блокатори. З одного боку, прогноз виживання у пацієнтів, які отримують β-блокатори, залежить від досягнення їхньої цільової дози. Свою чергою це забезпечує адекватне зниження частоти серцевих скорочень, але не завжди дає можливість отримати оптимальний рівень артеріального тиску (АТ) і не спровокувати гіпотензію. З іншого боку, дані ретроспективного аналізу CIBIS-II свідчать, що поліпшення виживаності осіб із СН спостерігається в будь-якому разі при застосуванні β-блокаторів незалежно від досягнутої при титруванні дози (Simon et al., 2003).

Третім компонентом терапії ХСН є антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) спіронолактон або еплеренон, що було доведено у двох масштабних клінічних дослідженнях RALES та EMPHASIS (Pitt et al., 1999; Zannad et al., 2011). У європейських настановах із лікування гострого інфаркту міокарда з елевациєю сегмента ST всім пацієнтам із СН зі зниженою ФВ ЛШ рекомендоване призначення АМР за відсутності ниркової недостатності (рівень доказовості I, B).

До лікарських засобів симптоматичної, але ефективної терапії гострої та хронічної СН належать петльові й тіазидні діуретики. Вони забезпечують швидке усунення симптомів СН за рахунок зменшення перед- та постанавантаження на серце. На жаль, діуретики мають найменш вивчений вплив на прогноз перебігу СН, оскільки порівняння із плацебо неможливе та неетичне.

Стосовно кардіохірургічних втручань при СН професор зазначив, що визначення показань до їхнього застосування нерідко можливе на основі нескладних ЕКГ- або ЕхоКГ-критеріїв вже навіть на первинному етапі надання медичної допомоги. Так, ресинхронізаційну терапію (CRT) рекомендовано пацієнтам зі збереженим синусовим ритмом, повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса (тривалість комплексу QRS ≥150 мс) та зниженою ФВ ЛШ (≤35%) при медикаментозно резистентній СН із метою профілактики декомпенсації кровообігу (рівень доказовості I, A). Крім того, у пацієнтів із симптомною СН II–III функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) при різко зниженій ФВ ЛШ (≤35%) доцільно використовувати імплантацію автоматичного внутрішнього кардіовертера-дефібрилятора для профілактики раптової серцевої смерті (PCC).

Ішемічна кардіоміопатія як передумова реваскуляризації міокарда

Другу доповідь професор О.Й. Жарінов присвятив основним аспектам діагностики ішемічної КМП та визначенні показань до реваскуляризації міокарда.

Загалом термін «ішемічна КМП» можна вважати саме патофізіологічним поняттям, а не клінічним діагнозом. Визначення цього терміну передбачає наявність систолічної дисфункції ЛШ (але не обов'язково внаслідок перенесеного раніше ІМ), що зумовлена переважно багатосудинним ураженням вінцевих артерій та ішемічною хворобою серця (ІХС).

Прогноз пацієнтів з ішемічною КМП зазвичай гірший, ніж у хворих на КМП некоронарного генезу (Felker et al., 2000). Зокрема, в осіб з ішемічною КМП навіть проведення реваскуляризації не завжди дозволяє сподіватися на відчутне покращення насосної функції серця.

Наприкінці минулого року на конгресі Американської асоціації кардіологів (AHA) було оприлюднено результати дослідження ISCHEMIA, де реваскуляризація суттєво не вплинула на прогноз і виживання пацієнтів, але покращила якість життя при стабільній коронарній хворобі (Wood et al., 2019). Слід зазначити, що у випробування не були включені особи з декомпensoваною СН зі зниженою ФВ ЛШ.

За даними першого класичного метааналізу семи клінічних досліджень щодо впливу аортокоронарного шунтування (АКШ) на виживання пацієнтів, смертність хворих із ФВ ЛШ <40% через кілька років після АКШ була майже вдвічі нижча порівняно з тими, хто отримував лише фармакотерапію (Yusuf et al., 1994). Так, АКШ є особливо ефективним за наявності багатофокального атеросклерозу вінцевих артерій, насамперед при проксимальному стенозі передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії (Jones et al., 1996).

Також лектор зазначив, що питання відбору пацієнтів із різко зниженою ФВ для проведення реваскуляризації міокарда є дуже дискусійним. Найбільш масштабним дослідженням клінічної ефективності АКШ у таких хворих є STICH (Velazquez et al., 2007). Було доведено, що смертність в осіб із різко зниженою ФВ після процедури АКШ через 10 років однозначно зменшується.

Важливо відмітити, що торік було опубліковано результати аналізу зв'язку життєздатності міокарда з довготривалою (10-річною) виживаністю пацієнтів після процедури АКШ. Доведено, що АКШ покращує виживання хворих із різко зниженою ФВ незалежно від об'єму життєздатного серцевого м'яза. Проте в осіб із більшим об'ємом життєздатного міокарда спостерігалися суттєвіші позитивні зміни у прирості ФВ ЛШ.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Також виявилось, що виживаність пацієнтів не мала прямої кореляції зі змінами ФВ ЛШ (English Journal Medicine, 2019).

Крім того, АКШ порівняно з перкутаними коронарними втручаннями більш сприятливо впливає на виживання осіб із ФВ ЛШ <35% (JAMA, 2020).

При обстеженні пацієнтів із підозрою на ІХС або стратифікації у них серцево-судинного ризику є три найважливіші пріоритети:

- оцінка анатомії вільного русла;
- аналіз виразності ішемії;
- оцінка впливу ішемії на насосну функцію серця.

У цьому контексті важливо розуміти, що показаннями для проведення коронарентрикулографії (КВГ) у пацієнтів із ХСН є такі стани: резистентна стенокардія, якщо немає потенційних протипоказань для виконання реваскуляризації; симптомні шлуночкові аритмії (zareєстрована шлуночкові тахікардія, перенесена зупинка серця); проміжна/висока претестова ймовірність ІХС та ознаки ішемії міокарда при неінвазивних стрес-тестах.

Роль ендоваскулярних методик у сучасній діагностиці та лікуванні СН



Завідувач відділення ендоваскулярної хірургії та ангіографії, старший науковий співробітник відділу хірургічних та малоінвазивних методів лікування ДУ «Інститут серця МОЗ України», к. мед. н. Андрій Валерійович Хохлов зупинився на можливостях ендоваскулярних методів діагностики та лікування ХСН. Доповідач зауважив, що в сучасній кардіології та кардіохірургії стрімкий розвиток ендоваскулярних методів діагностики й лікування продовжує виборювати передові позиції у клінічній практиці. Безумовно, золотим стандартом діагностики ІХС є КВГ, яку вже в переважній більшості вітчизняних клінік проводять через трансартеріальний доступ. Це забезпечує ранню активізацію пацієнта з одночасною можливістю надійного гемостазу.

Слід відмітити, що дані лише візуальної ангіографії не завжди є достатньо об'єктивними щодо визначення значущості виявлених стенозів коронарних артерій (КА). Тому в європейській настанові з реваскуляризації міокарда 2018 р. під час проведення КВГ рекомендовано визначати фракційний резерв кровотоку (FFR) (*рівень доказовості I, A*). Це відношення кровотоку в стенозованій судині до кровотоку в ній за відсутності стенозу в умовах максимальної гіперемії (вазодилатації).

Визначення FFR дає можливість обрати найдоцільнішу лікувальну тактику (стентування КА чи продовження адекватної медикаментозної терапії) індивідуально. Так, вагомим аргументом є результати рандомізованого дослідження FAME, які засвідчили зниження двічі таких фатальних кардіоваскулярних подій, як смерть, повторна реваскуляризація, гострий коронарний синдром через два роки у пацієнтів, в яких визначали FFR при проведенні КВГ, порівняно із тими, в кого стенози КА оцінювали візуально за даними ангіографії (Torgino et al., 2009).

Загалом визначення FFR при виконанні КВГ є найбільш доцільним у таких випадках:

1. Неможливість виконання або неінформативність проби з фізичним навантаженням (похилий вік, порушення ритму і провідності, аортальний стеноз, стовбурове ураження КА).
2. Багатосудинне ураження КА з метою визначення значимості всіх стенозів.
3. Багаторівневе ураження КА.

Що стосується комп'ютерної ангіографії з контрастуванням КА, цей метод можна застосовувати як для скринінгу, так і діагностики ІХС. Результати є найбільш інформативними при стентуванні КА для підвищення вірогідності відкриття хронічних оклюзій.

Андрій Валерійович підкреслив, що методику магнітно-резонансної ангіографії КА використовують переважно лише для аналізу стану міокарда. Вона не є інформативною для оцінки прохідності КА.

Також останнім часом у кардіологічну практику впроваджують такі нові ендоваскулярні методи діагностики, як внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (IVUS) та оптична когерентна комп'ютерна томографія (ОСТ). Відповідно до європейських рекомендацій з реваскуляризації міокарда 2018 р., IVUS та ОСТ показані плановим пацієнтам із метою оптимізації стентування КА (*рівень доказовості Іа, В*).

IVUS є досить інформативним обстеженням, оскільки дозволяє з'ясувати діаметр судини, відсоток, довжину атеросклеротичного ураження та структуру (фіброз, кальциноз тощо) бляшки. Що стосується ОСТ, вона поки що не додає дійсно важливої інформації, а відіграє лише допоміжну роль.

У своїй другій доповіді **А.В. Хохлов** розглянув ендоваскулярні методи лікування клапанних вад серця у хворих на СН.

Своєрідною революцією в інтервенційній кардіології стала ендоваскулярна імплантація клапанів серця. Так, транскатетерна імплантація аортального клапана (TAVI) пройшла шлях від «операції відчаю» до гідної альтернативи відкритій хірургії у пацієнтів груп середнього та навіть низького ризику. Вперше цю процедуру було виконано в людині 2002 р. французьким лікарем А. Кріб'є.

Згідно з європейськими рекомендаціями щодо лікування клапанних вад серця 2017 р., метод оперативного втручання для визначення найбільш оптимальної тактики обирає мультидисциплінарна команда, до складу якої входять кардіохірург, анестезіолог, кардіолог, судинний хірург і суміжні спеціалісти за потреби. Зазвичай перед проведенням TAVI у всіх клініках Європи проводять стратифікацію хірургічного ризику за двома інструментами — шкалою оцінки ризику оперативних втручань EuroSCORE та шкалою Товариства торакальних хірургів STS score.

Основним судинним доступом, який використовують для TAVI, є трансфеморальний. Тому перед даною процедурою обов'язковим є проведення КТ судин із контрастуванням від рівня судин ший до верхньої третини стегна для виявлення можливих кальцинозів, звивистості або аневризми судин.

Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували, що в літніх хворих результати TAVI не гірші за такі відкритих хірургічних втручань і навіть кращі за можливості трансфеморального доступу в пацієнтів із середнім ризиком. Процедура TAVI показана симптомним пацієнтам із виразним аортальним стенозом як з високим (>40 мм рт. ст.), так і низьким (<40 мм рт. ст.) градієнтом тиску на АК. Що стосується відкритих оперативних втручань на АК, вони рекомендовані хворим із низьким операційним ризиком за шкалами EuroSCORE та STS score (*рівень доказовості I, B*).

Спікер відмітив, що розвиток методів ендоваскулярного протезування МК на даний час продовжується. Використання цієї методики неможливе без контролю її проведення за допомогою чотирьохзорової 3D ЕхоКГ.

Протезування МК може бути проведене у симптомних пацієнтів із виразною дисфункцією ЛШ (ФВ <30%), резистентною до медикаментозної терапії, коли ймовірність успішної корекції висока та відсутні тяжкі супутні захворювання. Так, в Інституті серця було декілька хворих, яким ендоваскулярно імплантували МК «HighLife» при тяжкій мітральній недостатності. Проте на сьогодні дані про суттєві переваги цього методу протезування МК відсутні.

Доцільність використання ресинхронізаційної терапії при СН



Доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, к. мед. н. Віктор Олександрович Куць представив доповідь «Лікування пацієнтів із ХСН: CRT-P чи CRT-D?». На початку промови лектор зауважив, що зазвичай в осіб із ХСН часто зустрічаються різноманітні порушення серцевого ритму та провідності. При цьому одним із найпоширеніших порушень внутрішньшлуночкової провідності є блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ), яку реєструють у 25-40% хворих на ХСН із ФВ ЛШ <35%.

Як відомо, чим триваліший комплекс QRS, тим гірший прогноз у пацієнтів із СН. Якщо у хворих ширина комплексу QRS >200 мс, ризик смерті зростає більш ніж у п'ять разів порівняно з пацієнтами із вузькими комплексами QRS на ЕКГ (Krelis et al., 1999). Крім того, збільшення тривалості комплексу QRS асоційоване зі зниженням ФВ ЛШ (Khan et al., 2007).

Так, CRT для лікування ХСН широко використовують у клінічній практиці як в Україні, так і за кордоном. Основне завдання цього методу — передсердно-синхронізована бівентрикулярна стимуляція, тобто стимуляція правого та лівого шлуночків, синхронізована із синусовим ритмом. Це дозволяє коригувати внутрішньосерцеву гемодинаміку з метою усунення чи мінімізації механічної дисинхронії серця (роз'єднаності скорочень камер серця та сегментів міокарда внаслідок порушень проведення імпульсу, що призводить до зниження насосної функції серця).

Якщо узагальнити, то «ідеальними» кандидатами для CRT можна вважати:

- пацієнтів із СН II-III класу за NYHA, резистентною до оптимальної медикаментозної терапії;
- осіб із некоронарогенною дилатаційною КМП (ДКМП);
- хворих із синусовим ритмом та БЛНПГ із тривалістю комплексу QRS ≥150 мс;
- пацієнтів із мітральною недостатністю «+» або «++» без морфологічних змін стенок МК.

Виділяють такі режими CRT: CRT-P (бівентрикулярна стимуляція) та CRT-D (бівентрикулярна стимуляція з функцією кардіовертера-дефібрилятора). Для полегшення симптомів СН клініцист може обирати між CRT-P та CRT-D залежно від того, який із пристроїв вважатиме найвідповіднішим. Проте імплантація пристрою CRT-D як вторинної профілактики абсолютно показана пацієнтам із СН, що супроводжується гемодинамічно значущими шлуночковими тахікардіями, політопною шлуночковою екстрасистолею або із вже перенесеним епізодом РСС за умови очікуваної тривалості життя понад року.

Віктор Олександрович зазначив, що CRT знижує рівень смертності та госпіталізації з приводу СН, покращує якість життя пацієнтів, але має прямо пропорційну залежність від тривалості комплексу QRS (Kang et al., 2015). Відповідно до рекомендацій ESC (2016) з лікування гострої та хронічної СН, CRT рекомендовано особам із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ ≤35% та БЛНПГ за тривалості комплексу QRS ≥150 та 130-139 мс, в яких СН лишається II, III ФК за NYHA незважаючи на адекватну медикаментозну терапію. При цьому імплантацію пристрою CRT не рекомендовано у разі тривалості комплексу QRS <130 мс.

Тромбоемболія легеневої артерії: що змінилося в діагностиці та лікуванні?



Доцентка кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, к. мед. н. Лілія Олександрівна Ткаченко розповіла про особливості діагностики та антикоагулянтної терапії (АКТ) при тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у світлі нових рекомендацій ESC (2019). За словами доповідачки, ТЕЛА — досить часта патологія, з якою стикаються лікарі різного фаху. Вона посідає третю позицію у загальній структурі серцево-судинних захворювань. При цьому в третині хворих на ТЕЛА має місце РСС.

На сьогодні в основі класифікації ТЕЛА лежать стратифікація її ризику та оцінка ймовірності ранньої смерті впродовж 30 діб. Оцінку клінічної вірогідності ТЕЛА здійснюють за двома інструментами: шкалою Уелса (запропоновано 2000 р.) та женецькою шкалою (розроблено 2006 р.), які практично ідентичні за своїми критеріями.

У разі сумнівної діагнозу ТЕЛА лабораторний тест на Д-димер має високу негативну діагностичну цінність. Зокрема, нормальний рівень Д-димеру (<500 мкг/л) дозволяє виключити діагноз ТЕЛА, але його підвищений рівень не є підтвердженням патології.

В останніх рекомендаціях ESC були внесені деякі зміни щодо інтерпретації даних рівня Д-димеру. Так, його нормальні порогові значення були скориговані відповідно до віку в осіб після 50 років за формулою: вік × 10 мкг/л. Також якщо в пацієнта немає жодної клінічної ознаки ТЕЛА, а рівень Д-димеру становить <1000 мкг/л, це дозволяє виключити даний діагноз.

Важливе значення в діагностиці ТЕЛА належить ЕхоКГ, оскільки можна провести диференційну діагностику з гострим ІМ та розшарованою аневризмою аорти. При цьому характерними ЕхоКГ-ознаками ТЕЛА є дилатація правих відділів серця, підвищення тиску в легеневій артерії, недостатність трикуспідального клапана та візуалізація тромбу в правих відділах серця. Безумовно, золотим стандартом у діагностиці ТЕЛА є КТ-ангіографія, яка дозволяє отримати візуалізацію судин до сегментарного рівня.

Альтернативним і безпечним методом діагностики проксимального тромбозу глибоких вен (ТГВ) як основної причини ТЕЛА є компресійна ультрасонографія вен. Наявність ТГВ зумовлює високу вірогідність ТЕЛА при відповідній клінічній картині. Цього достатньо для призначення АКТ без проведення додаткових обстежень. Оскільки найбільш тромбогенними зонами судин нижніх кінцівок є саме проксимальні відділи венозного русла, у гострих ситуаціях при підозрі ТЕЛА можна обмежитися дослідженнями тільки вен пахової області та підколінної ямки.

Лекторка підкреслила, що ТЕЛА високого ризику зазвичай супроводжується нестабільною гемодинамікою, ознаки якої чітко прописані в останніх рекомендаціях ESC. Зокрема, до них належать:

- зупинка роботи серця, яка потребує реанімації;
- обструктивний шок:
 - гіпотонія: систолічний АТ (САТ) <90 мм рт. ст. або потреба у вазопресорах з ознаками гіперперфузії органів-мішеней);
 - стійка гіпотонія: САТ <90 мм рт. ст. або зниження САТ на 40 мм рт. ст. від початкового рівня не менш ніж за 15 хв у разі відсутності інших причин.

Слід зауважити, що госпіталізація пацієнтів із ТЕЛА низького ризику необов'язкова. При цьому важливе значення має оцінка індексу тяжкості ТЕЛА (PESI) щодо прогнозу 30-денного ризику смерті. Якщо показник становить ≥1 бал, 30-денний ризик смерті є 10,9%.

Ключове місце у лікуванні ТЕЛА посідає АКТ. В останніх рекомендаціях ESC зазначено, що саме пероральні антикоагулянти є препаратами першої лінії у хворих на ТЕЛА. При цьому тривалість АКТ має визначатися ризиком рецидиву тромбоемболій.

Проте є певні особливості в терапії деяких категорій пацієнтів із ТЕЛА. Так, в осіб із антифосфоліпідним синдромом варіантом вибору є антагоністи вітаміну К. Для лікування ТЕЛА у вагітних за відсутності гіпотонії рекомендовані низькомолекулярні гепарини (НМГ), доза яких залежить від маси тіла пацієнтки.

Також у пацієнтів із венозним тромбоемболізмом (ВТЕ) та онкологічними захворюваннями слід застосовувати НМГ протягом 3-6 місяців. Призначення едоксабану та ривароксабану можна розглядати при онкопатології (крім раку шлунково-кишкового тракту) як альтернативу НМГ. Рутинну первинну профілактику ВТЕ в онкохворих, окрім осіб із множинною мієломою або злоякісними утвореннями ЦНС, не рекомендовано.

Що стосується хірургічного лікування ТЕЛА, то рутинне застосування кава-фільтрів у таких пацієнтів не є доцільним. Цей метод є прийнятним за рецидивів ТЕЛА, що виникають на тлі оптимальної АКТ.

СН некоронарного генезу: етіологія, діагностика, лікування



Провідний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), д. мед. н. Дмитро Васильович Рябенко висвітлює особливості перебігу СН некоронарного генезу. Лектор нагадав слухачам, що до некоронарогенних патологій серця належать різні види КМП, міокардити, перикардити тощо. Останнє

визначення терміну «кардіоміопатія» було сформульоване 2013 р. Зокрема, КМП — це порушення, яке характеризується морфологічно та функціонально аномальним міокардом за відсутності будь-якого іншого захворювання, що могло бути причиною даного клінічного фенотипу. Так, залежно від морфологічного або функціонального фенотипу, КМП поділяють на гіпертрофічну, аритмогенну правощлуночкову, дилатаційну, рестриктивну та некласифіковану (некомпактний міокард).

Також 2013 р. Всесвітня федерація серця (WHF) запропонувала нову систему класифікації КМП «MOGES», яка включає п'ять основних характеристик КМП:

1. Morpho-functional phenotype — морфофункціональні ознаки або зовнішні клінічні прояви (клінічний фенотип).
2. Organ/system involvement — уражені органи або системи.
3. Genetic — тип успадкування.
4. Etiology annotation — етіологія або явний генетичний дефект, що став причиною захворювання.
5. Stage — стадія СН.

Аритмогенна правощлуночкова КМП, або аритмогенна дисплазія правого шлуночка (АДПШ) — захворювання серцевого м'язу, що характеризується прогресувальним заміщенням міокарда ПШ жировою або фіброзною тканиною в межах так званого трикутника дисплазії (між виносним і приносним трактами ПШ та верхівкою серця) і супроводжується шлуночковими порушеннями ритму різного ступеня тяжкості, включно з фібриляцією шлуночків. У 30-50% випадків АДПШ має спадковий характер і зустрічається утричі частіше в чоловіків, ніж у жінок. Основними її клінічними проявами є аритмії, РСС, емболічні ускладнення, СН за правощлуночковим типом тощо.

Гіпертрофічна КМП (ГКМП) також є переважно генетично зумовленим захворюванням міокарда із високим ризиком розвитку життєво небезпечних аритмій та РСС. Зазвичай її діагностують в осіб молодого працездатного віку. Залежно від наявності або відсутності градієнта систолічного тиску в порожнині ЛШ, ГКМП поділяють на обструктивну та необструктивну, що має важливе значення при виборі тактики лікування.

Д.М. Рябенко зазначив, що основою медикаментозної терапії ГКМП є препарати з негативною інотропною дією (β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів). Стосовно хірургічних методів лікування ГКМП, часто використовують транскатетерну алкогольну септальну абляцію. При цьому роблять інфузію 1-3 мл 95% етанолу через балонний катетер в перфорантну септальну гілку, внаслідок чого виникає інфаркт гіпертрофованого відділу міжшлуночкової перетинки.

Серед причин рестриктивної КМП виділяють інфільтративні патології (амілоїдоз, саркоїдоз, хвороба Гоше), хвороби накопичення (гемохроматоз, хвороба Фабрі), ендоміокардіальні захворювання (ендоміокардіальний фіброз, ендокардит Леффлера тощо). Клінічно рестриктивна КМП характеризується порушеннями серцевого ритму та наявністю ознак правощлуночкової СН (набряки, гепатоспленомегалія, асцит тощо).

ДКМП слід розглядати при виключенні інших причин СН за генетичної чи ідіопатичної форми захворювання. Відомо, що розвиток ДКМП пов'язаний із дефектами більш ніж у 20 локусах та генах (генетично гетерогенний). Ідіопатична ДКМП може бути зумовлена інфекційними (віруси, гриби, бактерії), токсичними (алкоголь, кокаїн), аутоімунними (дерматоміозит, системний червоний вовчак) та іншими чинниками.

За словами спікера, специфічної терапії ДКМП не існує. Проте в сучасному фармакологічному арсеналі є певні групи препаратів та їхні комбінації із доведеною ефективністю при розвитку СН у хворих на КМП — β-блокатори, АМР, іАПФ тощо. Проте важливо не просто призначати ці ліки, а титрувати їх до цільових та максимально переносимих доз.

Як лікувати гостру СН?



Завідувач відділення інтенсивної терапії для дорослих ДУ «Інститут серця МОЗ України» Ігор Миколайович Кузьмич зупинився на основних моментах діагностики та лікування гострої СН. Доповідач розпочав виступ із того, що в літературі існує досить багато визначень терміну «серцева недостатність», що свідчить про досить складний патофізіологічний механізм даного процесу. Так, СН — це стан,

за якого доставка серцевого викиду (СВ) не відповідає метаболічним потребам тканин. Адекватний СВ забезпечується, якщо тиск у передсердях >12 мм рт. ст.

Гостра СН характеризується швидким початком або різким погіршенням вже наявної раніше симптоматики СН і може перейти в поліорганну недостатність. До класичних симптомів гострої СН належать гіпотонія, підвищення центрального венозного тиску, зниження швидкості діурезу, тахікардія.

У медикаментозній підтримці серцевої діяльності важливе значення має інотропна (посилення скоротливості) підтримка міокарда. Проте в літературі відсутні чіткі рекомендації щодо використання комбінацій інотропних засобів, а також немає інформації стосовно оптимальної відміни. При цьому своєрідним орієнтиром при застосуванні інотропів є досягнення адекватного діурезу.

Інотропні засоби практично всі збільшують потребу міокарда в кисні, чим виснажують міокард. Тому їх слід відмінити настільки швидко, наскільки дозволяє стан гемодинаміки хворого. Треба зазначити, що нормальний чи підвищений АТ не виключає застосування інотропів.

Універсальним симпатоміметиком є адреналін, який стимулює всі види адренорецепторів. У низьких дозах він впливає виключно на β₁- та β₂-адренорецептори і не стимулює α-рецептори, внаслідок чого відсутні вазоконстрикція і тахікардія. Добутамін збільшує СВ, але не підвищує АТ, тому доцільною є комбінація добутаміну й норадреналіну. При цьому добутамін застосовують у дозі 2-10 мкг/кг/хв, а норадреналін — 0,05-0,15 мкг/кг/хв. Дофамін є інотропним лікарським засобом третьої лінії, що використовують у дозі 1,5-3 мкг/кг/хв у пацієнтів із прогресувальною гострою нирковою недостатністю на тлі гострої СН для покращення ниркової перфузії.

Про ефективність інотропної підтримки серця свідчать такі параметри:

- цільовий АТ; цільовий центральний венозний тиск;
- достатній діурез;
- відсутність ацидозу;
- нормальний рівень лактату;
- нормалізація вмісту сечовини, креатиніну, печінкових ферментів (АЛТ, АСТ), білірубіну.

За словами І.М. Кузьмича, у разі відсутності достатнього ефекту від інотропної підтримки серцевої діяльності застосовують механічні методи підтримання кровообігу, як-то штучна вентильація легень (ШВЛ), внутрішньоаортальна балонна контрпульсація (ВАБК), екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО) тощо. Зокрема, за умови прогресування СН використання ШВЛ є додатковим маневром для стабілізації пацієнта шляхом зниження потреби в кисні та його перерозподілу до міокарда.

Основні аспекти діагностики патології серцевих клапанів



Старша наукова співробітниця відділу анестезіології та екстракорпоральних методів лікування ДУ «Інститут серця МОЗ України», к. мед. н. Наталя Вікторівна Понич розповіла про патологію мітрального та аортального клапанів як причини СН. На думку спікера, нормальна робота МК насамперед залежить від взаємодії між його стулками, комісурами, фіброзним кільцем, сухожильними хордами, папілярними м'язами та стінками ЛШ.

Із появою тривимірної ЕхоКГ було доведено, що фіброзне кільце МК має не плоску, а сідлоподібну форму.

Це означає, що в передньозадній площині кільце МК вигнуто вгору. Завдяки такій будові фіброзного кільця МК із 4-камерної апікальної позиції при трансторакальній ЕхоКГ нормальні стулки МК здаються вигнутими у порожнину лівого передсердя (ЛП). Раніше це було одним із діагностичних критеріїв пролапсу МК, що призвело до виникнення своєрідної «епідемії» такого діагнозу майже в третини підлітків у загальній популяції.

На жаль, така тенденція продовжується і сьогодні. Для того щоб уникнути гіпердіагностики пролапсу МК, лікар має оцінювати структуру МК не тільки з апікальної 4-камерної позиції, але й парастернального доступу по довгій осі ЛШ та апікальної 3-камерної позиції під час проведення ЕхоКГ.

Мітральна недостатність (МН) характеризується неповним змиканням стулок МК, що веде до зворотного току крові в систолу із ЛШ у ЛП. Розрізняють органічну та функціональну МН. До основних причин органічної МН належать міксоматозні зміни стулок (пролапс, відрив хорд або подовжені хорди), атеросклеротичні зміни стулок (потовщення, кальцифікація), інфекційні чинники (вегетатії, перфорація, аневризми), різноманітні вроджені аномалії стулок МК (розщеплення передньої стулки МК) тощо.

Так, дуже рідкісне явище може спостерігатися у разі поєднання ревматичної хвороби серця з інфекційним ендокардитом. При цьому має місце значний мітральний стеноз із одночасно вираженою МН унаслідок деструкції стулок.

Серед основних причин функціональної МН виділяють ішемічну або неішемічну (дилатаційну) КМП, а також анулярну дилатацію, зумовлену рестриктивною КМП чи ФП. На тлі КМП будь-якого генезу спостерігаються сегментарні розлади ЛШ, внаслідок чого відбувається зміщення стулок МК у бік верхівки ЛШ над площиною фіброзного кільця.

Важливим етапом ЕхоКГ-оцінки є визначення механізму мітральної регургітації відповідно до класифікації Карпентьє. Так, розрізняють три типи мітральної регургітації:

- I тип — нормальний рух стулок;
- II тип — «зайвий» рух стулок унаслідок пролапсу МК із частковим або повним відривом хорд чи без відриву хорд;
- III тип — рестриктивний рух стулок у результаті їхніх органічних змін або рестрикції на тлі ішемічної/неішемічної КМП.

Н.В. Понич зауважила, що якщо розглядати причини мітрального стенозу, найчастіше його зумовлюють ревматизм та атеросклероз. На відміну від ревматичного ураження стулок МК, при атеросклеротичному стенозі кальциноз виникає саме з основи стулок. Атеросклеротичні мітральні стенози зазвичай є незначними або помірно вираженими. Причиною відносного мітрального стенозу можуть бути як доброякісні (міксом), так і злоякісні пухлини (саркома).

Складною вродженою аномалією МК є синдром Шона, який включає декілька патологій: надклапанне мітральне кільце, парашутоподібний МК, клапанний або підклапанний аортальний стеноз та коарктацію аорти. Синдром Шона характеризується обструкцією лівих відділів серця за рахунок мітрального та аортального стенозу.

Загалом аортальний стеноз лишається на сьогодні великою медико-соціальною проблемою, оскільки довгий час ці захворювання перебігають безсимптомно. Як наслідок, пацієнти звертаються переважно у тяжкому стані, та середня тривалість їхнього життя від появи перших симптомів до фатальних наслідків становить лише три роки.

Часто аортальний стеноз у молодому віці виникає на тлі двостулкового АК, а в похилому — є наслідком атеросклеротичного ураження. При цьому абсолютним показанням для проведення оперативного втручання є саме високоградієнтний аортальний стеноз. Зокрема, для нього характерні площа клапана <1 см², максимальна швидкість кровотоку >4 м/с та середній градієнт тиску на АК >40 мм рт. ст.

За наявності низькопотокового, низькоградієнтного (<40 мм рт. ст.) аортального стенозу на тлі збереженої ФВ ЛШ варто виконувати стрес-ЕхоКГ із добутаміном для диференціювання виразного аортального стенозу від псевдовиразного. Також важливо визначити контрактильний резерв ЛШ, відсутність якого є предиктором поганого прогнозу та високої смертності у ранньому післяопераційному періоді.

Ця онлайн-конференція переконливо продемонструвала наявність надання найвищого ступеня кардіологічної та кардіохірургічної допомоги пацієнтам із СН, а також відобразила високий рівень наукових досліджень і післядипломного навчання на базі Інституту серця МОЗ України. Втішним є те, що лікарі різного фаху продовжують проявляти зацікавленість тематичними освітніми заходами з окремих «вузьких» аспектів кардіології, функціональної діагностики і кардіохірургії.

Підготувала Людмила Оніщук



Ключові компоненти базової терапії пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями

ОДНА
КАПСУЛА

1 РАЗ НА ДЕНЬ

Одночасний прийом АСК + статин + і-АПФ на **71%** знижує ризик смертності у пацієнтів з ССЗ¹

Поліпіл знижує рівні ЛПНЩ еквівалентно монотерапії подвійною дозою статинів²

Поліпіл ефективніше за терапію монокомпонентами контролює АТ³



 **ТРИНОМІЯ®**
ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміприл



Триномія®. Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) і 2,5 (або 5, або 10) мг раміприлу. Лікарська форма: капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. **Показання:** вторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів в якості замісної терапії, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. **Побічні реакції:** розлади і запалення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, відчуття дискомфорту в животі, нудота, блювота, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, диспепсія, мікрокровотечі, пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, непродуктивний дратівливий кашель, закладеність носа, бронхіт, синусит, риніт, назофарингіт, висипання (у тому числі макуло-папульозні), алергічні реакції, фаринголарингеальний і головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, м'язовий спазм, біль в грудях і спині, кінцівках і спині, носова кровотеча, набряк суглобів, гіперглікемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази і калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, стомлюваність. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або тартразину; гіперчутливість до сої або арахісу; астма в анамнезі або інші алергічні реакції, викликані прийомом НПЗЗ; гострі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність важкого ступеня; гемодіаліз; артеріальна гіпотензія; назальні поліпи, пов'язані з астмою, яка викликана або загострюється при використанні АСК; наявне захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж в 3 рази в порівнянні з нормою, що не має пояснень; вагітність, годування грудьми; спільне застосування з тіпранавіром, ритонавіром, циклоспорином або метотрексатом (15 мг на тиждень і більше); екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; раміприл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотензивними або гемодинамічно нестабільними станами; ангіоневротичний набряк в анамнезі; виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або в одній з функціонуючих нирок; діти і підлітки до 18 років; нещодавно перенесені травми і хірургічні втручання. **Фармакологічні властивості:** ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів шляхом ацетилювання циклооксигенази, що необоротно інгібує синтез тромбосану А2; аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази; раміприлат, активний метаболіт проліків раміприлу, пригнічує АПФ. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** UA / 15408/01/01, UA / 15409/01/01, UA / 15410/01/01 від 26.08.2016. **Виробник:** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкції по застосуванню препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. BMJ 2005;330:1059-1063. 2. Gonzalez-Juanatety JR, Tamargo J, Torres F, Weiss B, Oudovenko N. Pharmacodynamic Study of the Cardiovascular Polypill: Is There Any Interaction among the Monocomponents? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Jan 23. pii: S1885-5857(19)30415-3. 3. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S, Martinez-Rios MA, Gómez-Álvarez, E, Borrayo, G, et al. Clinical effectiveness of the Cardiovascular Polypill in a real-life setting in patients with cardiovascular risk in Mexico: the SORS study. Arch. Med. Res. 50 (2019) 31-40

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **ferrer**

 **acino**

О.А. Коваль, д. мед. н., професор, ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України»

Як скласти пазл ефективної вторинної профілактики ішемічної хвороби серця — місце поліпілу

Результати останнього реєстру EUROASPIRE V, в якому вдруге брала участь Україна, чітко демонструють, що контроль факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) суттєво змінився на краще. Але попри багаторічну просвітницьку роботу та, особливо, титанічні зусилля щодо впровадження базисної популяційної терапії за державною програмою «Доступні ліки», ситуація залишається далекою від задовільної.



Так, в Україні курцем наразі є кожний 3-й хворий, проте порівняно з деякими іншими країнами це один із найліпших показників (пересічна поширеність — 55%). Щодо ожиріння, цифри видаються необ'єктивними (33%), оскільки за іншими даними в нашій популяції надлишкова вага / ожиріння загалом сягають 71% (Мітченко, 2017). Щодо контролю артеріальної гіпертензії (АГ) (55%) та рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <1,8 ммоль/л, кількість хворих, що приймають гіполіпідемічні препарати, становить 48%, а було лише 22%. Однак слід зазначити, що в цю статистичну вибірку потрапили пацієнти, які здавали аналізи та вимірювали артеріальний тиск (АТ) перед випискою зі спеціалізованого стаціонара.

За результатами проведеного 2019 р. власного дослідження SATISFACTION, контроль АТ, зокрема в осіб із надлишковою вагою / ожирінням, не перевищує 25-30%. Скринінг хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда (ІМ) за рік до цього, вказує на те, що цільові рівні АТ вдається утримувати лише у третини пацієнтів. Навіть якщо б спостерігалися такі показники, як у когорті хворих, що були залучені до EUROASPIRE V, це лише половина справи. Отже, проблема залишається вкрай актуальною.

Як свідчать дані, отримані у ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України (далі — ДМА) в межах українського реєстру гострого коронарного синдрому (ГКС) за 2015 р., загалом хворі (біля 90%) під час виписки після ГКС отримують рекомендовану терапію, але протягом півроку вона скорочується вдвічі, особливо за рахунок статинів, які на етапах реабілітації замінюють на різноманітні метаболічні препарати. Таким чином, при продовженні базисного лікування найбільш вразливим її компонентом щодо персистенції є саме статини. Хоча кожному лікареві відомий доведений факт, що ліпідознижувальна терапія навіть помірної інтенсивності суттєво впливає на виживаність пацієнтів із ССЗ.

Так, ще 1994 р. було проведено скандинавське рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатоцентрове дослідження впливу симвастатину на рівень летальності (4S Study). За рахунок додавання статину до схем лікування осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) серцево-судинна (СС) смертність знизилася на 42%, а загальна летальність — на 30%, і це один з найкращих результатів сучасного лікування пацієнтів із ССЗ загалом.

Щодо хворих, їхнє ставлення зрозуміле: антигіпертензивні препарати нормалізують АТ, β-блокатори та антиаритміки — ритм, ацетилсаліцилова кислота (АСК) та антикоагулянти викликають кровоточивість. Тобто пацієнти чітко усвідомлюють вплив лікарських засобів. Зважаючи на велику кількість таблеток, хворі нерідко приймають рішення тимчасово чи назавжди припинити статинотерапію, оскільки дія цих препаратів неочевидна. І лікар часто йде на поступки, гадаючи, що він «збереже» печінку, це тимчасовий захід, а потім (як правило, цього не відбувається) він знову призначить статин.

Тим часом, аналізуючи лише дані, зібрані у ДМА, а не з реєстру ГКС загалом, за ті ж півроку смерть було зафіксовано у 3,6%, нефатальний ІМ — у 8,4%, нестабільну стенокардію — в 6%, повторні госпіталізації — в 3,6% на 100 хворих. Безсумнівно, можна було б покращити результат терапії та уникнути розвитку багатьох, але, звісно, не всіх ускладнень, якби повноцінну базисну терапію у цих пацієнтів було збережено.

У процесі аналізу 150 послідовних виписок хворих, що перенесли ГКС, було пораховано середню кількість

медикаментів, які призначали лікарі: $6,0 \pm 1,3$. Навіть без спеціальних досліджень, яких проведено вже достатньо, зрозуміло, що довго лікування з такою кількістю лікарських засобів не триватиме. З іншого боку, майже всі пацієнти отримували блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, АСК та статин. Їхнє об'єднання в одну таблетку кардинально змінює ставлення хворого та його родини до довготривалого лікування. Але запорукою безпечного поєднання цих ліків після гострої ситуації є стабільна гемодинаміка.

Критеріями доцільності призначення комплексного препарату є стабільні показники АТ: коливання систолічного АТ (САТ) протягом останніх п'ятих діб перед випискою не більш ніж 7,2 мм рт. ст., а діастолічного АТ (ДАТ) — у середньому біля 4,3 мм рт. ст. Для хронічних хворих на ІХС це лікування є ще безпечнішим і не менш показаним.

У цьому контексті варто відзначити комплексний препарат **Триномія**, до складу якого входять 100 мг АСК, 20 мг аторвастатину та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл із широким спектром дозування — від 2,5 до 10 мг. Дозу лікарського засобу обирають залежно від рівня вихідного АТ, наявності патології нирок та ін. Триномія — добре відомий препарат не лише серед кардіологів, але й терапевтів, лікарів загальної практики і навіть невропатологів, оскільки профілактика інсульту також передбачає зазначену комплексну терапію.

Всесвітня епідемія ССЗ близько 15 років тому дала поштовх розробленню концепції серцево-судинної багатокомпонентної таблетки — поліпілу. При цьому чіткою метою було покращити доступність ефективного лікування, комплаєнс та економічну доцільність — сприяти зниженню вартості лікування ССЗ. Видається парадоксальним, що в часи персоналізованої медицини саме розробка поліпілу вважається однією з наймасштабніших стратегій гальмування пандемії ССЗ, спричинених атеросклерозом. Із того часу використання поліпілу вивчали у багатьох клінічних випробуваннях (із залученням близько 10 тис. учасників), зокрема, різноманітні показники (переважно безпеку, контроль АТ, ліпідів і прихильність до лікування) та в різних вибірках пацієнтів (із первинною та вторинною профілактикою помірного й високого ризиків) (Webster et al., 2016; Castellano et al., 2014; Castellano et al., 2019; Enrique Gomez-Alvarez et al., 2019).

Результати цих досліджень довели, що поліпіл може достовірно стати ефективним і масштабним розв'язанням проблеми профілактики несприятливих СС-подій з огляду на такі фактори:

1. Покращення доступності до адекватного лікування у світі. Близько 80% всіх смертей від ССЗ трапляються у країнах із низьким та середнім економічним розвитком, де доступ до медикаментів є дуже низьким. Так, звіти дослідження PURE показали, що доступ до антиагрегантів, статинів та антигіпертензивних препаратів для вторинної профілактики мають 8-14% осіб від загальної кількості хворих (Avezum et al., 2017).

2. Поліпшення прихильності до терапії. За даними клінічних досліджень, поліпіл на постійній основі став єдиною найефективнішою (і, безумовно, наймасштабнішою) стратегією достовірного покращення комплаєнсу в різних популяціях. Так, результати метааналізу SPACE Collaboration за участю 3 тис. пацієнтів продемонстрували суттєве (на 58%) збільшення дотримання режиму лікування при застосуванні стратегії поліпіл порівняно із традиційною терапією.

3. Покращення контролю факторів ризику. Результати 13 випробувань (7638 учасників) показали позитивний ефект на САТ, який був на 6,3 мм рт. ст. нижчим у пацієнтів, які приймали поліпіл, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$). Результати 11 досліджень (6565 учасників) продемонстрували вплив на рівень загального ХС, який був на 0,6 ммоль/л нижчим у хворих, що застосовували поліпіл ($p < 0,001$). Щоправда, у більшості клінічних випробувань, в яких враховували зміну факторів ризику, не було передбачене довготривале спостереження за різницею показників між групами поліпілу та порівняння, щоб зробити висновки про відмінності у частоті клінічних подій.

4. Надання переваги пацієнтами. У чотирьох клінічних випробуваннях, в яких порівнювали поліпіл зі звичайною практикою лікування, було підтверджено доцільність концепції поліпілу лікарями чи пацієнтами або тими й іншими. Незважаючи на можливий вплив чинника соціальної бажаності (коли учасники можуть відповісти схвально заради того, щоб виглядати належним чином), переважна більшість відповідей свідчила на користь застосування поліпілу в щоденній клінічній практиці. У п'ятих додаткових дослідженнях, в яких проводили опитування хворих та лікарів, що не брали участі у клінічних випробуваннях, було виявлено схожі позитивні відповіді щодо концепції поліпілу. Найчастіше згадуваними перевагами були легкість та зручність приймання таблеток, економічна вигода та покращення безпеки за рахунок спрощення, а відтак, зменшення плутанини із режимами лікування.

5. Економічна вигода. У роботі британських вчених із вивчення економічної ефективності Триномії (2015) було проаналізовано різні фармакоекономічні моделі, в яких порівнювали стратегії застосування поліпілу зі звичайною практикою лікування. Поліпіл показав себе як економічно вигідна стратегія навіть у найбільш несприятливих моделях за рахунок впливу на клінічні наслідки, з огляду на поліпшення комплаєнсу та контролю факторів ризику.

6. Частота побічних ефектів (включно з серйозними реакціями). У межах об'єднаного аналізу трьох клінічних випробувань Single Pill to Avert Cardiovascular Events (SPACE) Collaboration 23% пацієнтів, які приймали монопрепарати, повідомили про несприятливі явища порівняно із 20% хворих, що застосовували поліпіл. У клінічному дослідженні FOCUS було зафіксовано менше побічних реакцій, а саме у 6% пацієнтів, які приймали поліпіл, та у 6,6% групи порівняння.

7. Зниження загального СС-ризик. Компоненти поліпілу рекомендовані клінічними настановами Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016, 2017) для більшості пацієнтів після ГКС та як вторинна профілактика ССЗ.

8. Включення поліпілу до міжнародних клінічних рекомендацій. Поліпіл загалом та, зокрема, поліпіл Триномія включені у різноманітні клінічні настанови, зокрема рекомендації щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці (ESC, 2016), настанову з ведення пацієнтів із гострим ІМ з елевацією сегмента ST (ESC, 2017). Також про доцільність клінічного застосування поліпілу наголошено в офіційних позиціях різних наукових товариств, як-то Іспанська спілка кардіологів, Іспанська спілка неврологів щодо профілактики ішемічного інсульту, Європейське товариство артеріальної гіпертензії, Чилійська спілка кардіологів тощо.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Реальний світовий досвід введення у клінічну практику поліпілу в межах вторинної профілактики із використанням АСК, статинів та іАПФ здебільшого базується на даних проєкту CNIC-Ferrer Polypill. Його очолює один із найдосвідченіших світових експертів В. Фастер (V. Fuster).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо застосування комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням, такі ліки мають переваги у визначеній когорті пацієнтів. Тобто в цій популяції хворих доведено, що лікування певною комбінацією активних речовин із фіксованим співвідношенням доз є безпечним та ефективним, а також усі компоненти чинять позитивний вплив на загальний терапевтичний ефект. Багатокомпонентний препарат Триномія для вторинної профілактики ССЗ та первинної профілактики у пацієнтів групи високого ризику відповідає усім цим критеріям.

Мексиканське дослідження SORS є першою роботою, виконаною у реальних умовах IV фази (Castellano et al., 2019). Науковці вивчали вплив Триномії на контроль основних факторів ризику — рівнів АТ та ЛПНЩ, порівняно із лікуванням аналогічними монопрепаратами (АСК, статин, іАПФ). Учасників відбирали на власний розсуд 140 практичних лікарів, залучених у дослідження.

Чому результати саме цієї роботи є такими цікавими? Мексика цілком зіставна з Україною щодо поширеності факторів ризику та недоліків в організації охорони здоров'я, а саме низького відшкодування і високого рівня корупції у країні. Але станом на 2019 р. Мексика посідає 67-му позицію у світі щодо ВВП на душу населення, а Україна — лише 98. Окрім того, Триномію широко використовують практично у всіх країнах Латинської Америки, й досить легко знайти аналогічні за економічними показниками — це Перу (97-ме місце), Парагвай (99-те) і Еквадор (107-ме), що поступаються Україні. Тобто з погляду економічної доцільності та реальної доступності то є також адекватною екстраполяцією результатів дослідження.

Після включення у дослідження за пацієнтами спостерігали протягом 12 місяців та здійснювали візити до них через 1, 3 і 12 місяців. Враховуючи характеристики випробування, за хворими додатково спостерігали на розсуд лікарів (за потреби) для належного клінічного контролю. Для проведення аналізу пацієнтів було поділено відповідно до СС-ризiku на три групи:

- група вторинної профілактики;
- група високого ризику (>20% за фремінгемською шкалою або наявністю цукрового діабету [ЦД]);
- група помірного ризику (10-20% за фремінгемською шкалою).

Загалом у дослідження було включено 1193 хворих (54% чоловіків, середній вік — 57,4 роки). Із них 19,4% належали до групи первинної профілактики з високим ризиком, 32,7% мали помірний ризик та 47,9% отримували вторинну профілактику. З останньої групи пацієнти із ССЗ мали ознаки стабільної стенокардії (45,8%), перенесеного ІМ (37,8%), нестабільної стенокардії (12,2%). На момент включення у дослідження 85,5% хворих отримували АСК, 94% — статини, 94,2% — іАПФ або БРА; загалом 97,3% учасників приймали всі три види препаратів. Наявність АГ зафіксовано у 87%, ЦД — у 31,9%. Через 12 місяців від початку лікування за допомогою поліпілу рівень САТ знизився з середнього значення 146,9 до 128 мм рт. ст. ($p<0,001$), ДАТ — з 89,1 до 80,4 мм рт. ст. ($p<0,001$), загального ХС — з 244 до 184,7 мг/дл ($p<0,001$), ЛПНЩ — з 132,5 до 107,6 мг/дл ($p<0,001$), вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) збільшився з 46,6 до 50 мг/дл ($p<0,001$), а тригліцеридів — зменшився з 236,6 до 163,9 мг/дл ($p<0,001$) (рис. 1).

За отриманими даними, зміни виявилися достовірними в усіх трьох групах. І це навіть з огляду на те, що поліпіл у Мексиці включає менш потужний симвастатин (40 мг), що потребувало для деяких пацієнтів додавання фібрів. Своєю чергою є багато дискусій щодо низької дози (20 мг) аторвастатину в препараті. Хоча у реальній практиці в Україні у стабільних хворих саме таке дозування є поширеним і прийнятним.

Отже, дослідники вивчали вплив попередньої статинотерапії тотожної та потужнішої дії порівняно з симвастатином по 40 мг у складі поліпілу. Показники ліпідів покращилися через 12 місяців лікування навіть у тих пацієнтів, які перейшли з лікування статинами тотожної та потужнішої дії (рис. 2А). Також автори зіставили зміни рівня АТ порівняно зі значеннями на початку випробування, враховуючи факт отримання пацієнтами попередньої монотерапії чи подвійного антигіпертензивного лікування. За допомогою поліпілу контроль АТ покращився навіть у тих пацієнтів, які застосовували подвійну терапію антигіпертензивними препаратами (рис. 2Б).

Ризик цереброваскулярних подій знизився при лікуванні пацієнтів груп високого та помірного ризику ($12,5\pm9,5\%$ vs $8,9\pm2,5\%$ і $8,5\pm5,9\%$ vs $5,6\pm4,0\%$; $p<0,001$ відповідно). Вірогідність ССЗ зменшилася з $33,7\pm22,0\%$ до $21,2\pm14,8\%$ і з $23,7\pm19,8\%$ до $12,7\pm11,4\%$ ($p<0,001$) відповідно. У хворих, яким проводили вторинну профілактику, 2-річний ризик повторного епізоду коронарного захворювання знизився з $8,6\pm4,5\%$ до $6,8\pm4,1\%$ ($p<0,001$) при використанні поліпілу. Було зафіксовано лише одну серйозну побічну реакцію

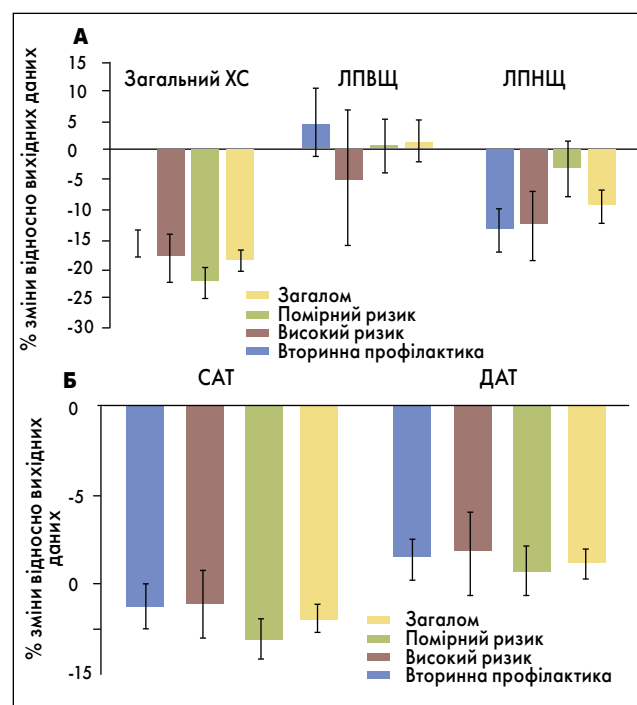


Рис. 1. Зміна рівнів ліпідів (панель А) й АТ (панель Б) на 12-му місяці спостереження порівняно з показниками на момент включення у дослідження ($p<0,05$)

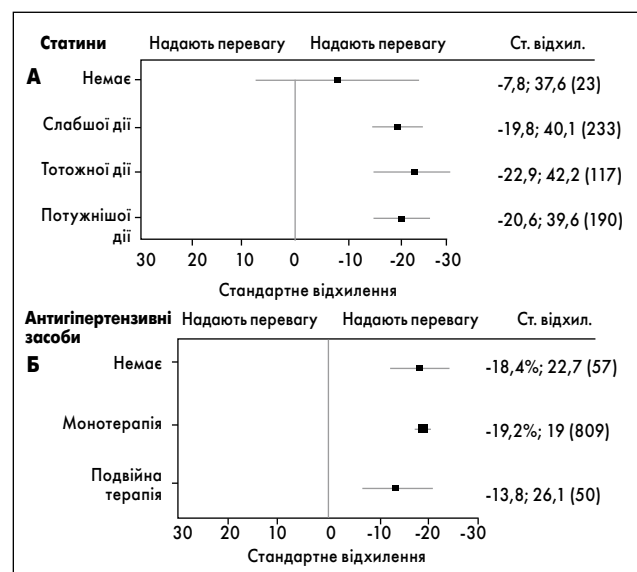


Рис. 2. Позитивний вплив поліпілу на показники ЛПНЩ у пацієнтів, які не приймали статини або отримували статини слабшої, тотожної чи потужнішої дії (панель А) або САТ (панель Б) у хворих, що не приймали антигіпертензивних препаратів, застосовували монотерапію або подвійне лікування на момент включення у дослідження

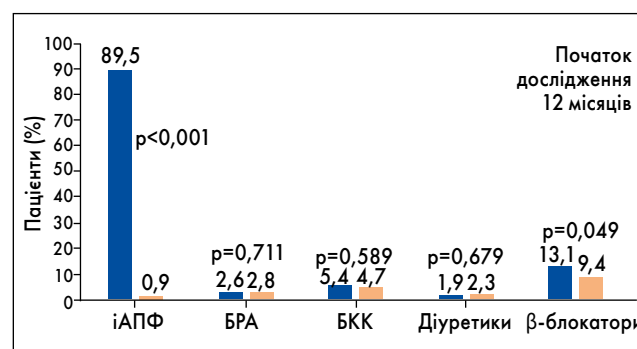


Рис. 3. Супутнє застосування антигіпертензивних препаратів

(шлунково-кишкову кровотечу) за період 12 місяців спостереження. Найчастішим несприятливим явищем був непродуктивний кашель із відчуттям першіння, пов'язаний із застосуванням раміприлу. Не було жодного повідомлення про ангіоневротичний набряк, випадки, асоційовані з міопатіями чи гепатотоксичністю, які часто виникають при терапії статинами.

Враховуючи складність адекватного вимірювання впливу поліпілу на комплаєнс (а відповідно, адекватний моніторинг факторів ризику) в межах контрольованих рандомізованих клінічних випробувань, дослідження IV фази у реальних умовах здатне показати відмінності між дієвістю та ефективністю. Про дієвість можна дійти висновку на основі контрольованого середовища клінічного випробування із чіткими критеріями включення і виключення, ретельним спостереженням і гарантованою прихильністю. Ефективність — це справжнє вивчення препарату, коли його використовують у набагато більшій вибірці пацієнтів, з іншими лікарськими засобами та в умовах, коли не завжди можна забезпечити спостереження за пацієнтами і належний комплаєнс (критично важливий фактор вигоди у популяції хворих, які отримують поліпіл).

Разом із сумнівами щодо дози та ефекту статину у складі поліпілу, дані про ефективність якого в дослідженні SORS були наведені вище, у лікарів також часто викликають питання щодо корекції АТ за допомогою раміприлу як компонента Триномії, навіть у сполученні з іншими антигіпертензивними препаратами за потреби. Тому в цьому контексті доцільно навести результати нового дослідження, присвяченого вивченню ефективності поліпілу Триномія для досягнення офісного АТ <140/90 мм рт. ст. в осіб із коморбідністю ІХС та АГ (Gomez-Alvarez et al., 2019).

Цільові рівні АТ аналізували через 12 місяців лікування за допомогою досліджуваного поліпілу. Загалом було проаналізовано дані 572 пацієнтів ($59,4\pm13,9$ року, 57,3% чоловіків). На момент включення у випробування офісний АТ становив $147,1\pm18,1/88,3\pm10,6$ мм рт. ст., тобто було виявлено АГ 1-2-го ст. Блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) приймали 97,1% хворих, блокатори кальцієвих каналів (БМК) — 5,4%, діуретики — 1,9% та β-блокатори — 13,1%. Відносна частка пацієнтів, які досягли бажаного АТ на тлі терапії поліпілом, зросла з 20,1 до 55,4% ($p<0,001$). Рівень контролю АТ не залежав від застосування супутнього антигіпертензивного лікування впродовж дослідження (53,3% у групі тільки поліпілу порівняно з 55,5% у пацієнтів, що отримували поліпіл + інші антигіпертензивні препарати, $p=0,48$) (рис. 3). Результати продемонстрували, що у рутинній практиці перехід від звичайного режиму терапії до використання поліпілу Триномія у пацієнтів із ССЗ може сприяти досягненню цільових показників АТ без значного зростання приймання додаткових антигіпертензивних засобів.

Таким чином, можливий позитивний вплив застосування поліпілу, зокрема Триномії, для громадського здоров'я є потенційно значущим. Наявність величезних прогалин у сфері вторинної профілактики, особливо в країнах із низьким та середнім економічним розвитком, до яких, на жаль, відноситься і Україна, є документально підтвердженим фактом. Необхідна концептуальна адаптація до дійсності для всіх учасників процесу (громадських об'єднань, асоціацій пацієнтів, директивних органів, наукових асоціацій, фарміндустрії, страхових компаній) з метою прийняти і впроваджувати прості, економічно вигідні, адаптивні стратегії у галузі охорони здоров'я, як-от серцево-судинний багатокомпонентний пероральний препарат для вторинної профілактики.

Серцево-судинний поліпіл, який можливо впровадити як складову багатоцільового підходу до вторинної профілактики, є життєво важливою стратегією розширення та оптимізації лікування ССЗ. Майбутні перспективи широкого поширення застосування поліпілу як необхідного заходу в сфері громадського здоров'я залежатимуть від ключових дій, направлених на подолання клінічних, регуляторних і системних перепон.

Анкілозивний спондиліт: від теорії до практики

За матеріалами науково-практичної онлайн-школи Асоціації ревматологів України
«Кістково-м'язова система та сполучна тканина в фокусі ревматології» (17-19 червня 2020 року)

Біль у спині або суглобах – найчастіші скарги, з якими звертаються пацієнти різного віку до сімейних лікарів, неврологів, травматологів та інших спеціалістів. У таких випадках важливими є ретельний збір даних анамнезу, проведення диференційної діагностики та своєчасне встановлення правильного діагнозу. В контексті актуальності цих проблем при ревматичних захворюваннях провідна фахівчиня відділу некоронарних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професорка Галина Олександрівна Проценко та аспіранти М.Л. Пастернак, В.В. Дубас представили клінічний випадок ураження кульшового суглоба у хворого на анкілозивний спондиліт (АС).

Встановлення достовірного діагнозу АС (ідіопатичний анкілозивний спондилоартрит, хвороба Штрюмпеля – Марі – Бехтерева, хвороба Бехтерева) на ранній стадії потребує високої кваліфікації лікаря. Зазвичай виділяють три основні форми АС, як-то центральна, периферична та вісцеральна.

У 15-20% випадків АС характеризується розвитком спондилоартриту й сакроілеїту, а також ураженням плечових і кульшових суглобів. При залученні до процесу лише плечових суглобів перебіг захворювання більш сприятливий, а порушення функції суглобів є рідкісним.

Одно-/двостороннє ураження кульшових суглобів розвивається паралельно з сакроілеїтом або через деякий час. Дуже рідко коксит з'являється ще до появи ознак сакроілеїту, що значно ускладнює своєчасну діагностику АС. Ще однією об'єктивною причиною пізньої діагностики АС є повільний розвиток рентгенологічних ознак сакроілеїту.

За наявності клінічних показань (біль запального генезу в нижній частині спини, відносно невелика давність захворювання) та відсутності достовірних ознак сакроілеїту на рентгенограмі тазу показане проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) сакроілеальних зчленувань з обов'язковим використанням режимів T_1 і T_2 з товщиною зрізу не більш ніж 4 мм. При цьому обов'язковою умовою сакроілеїту є наявність на МРТ активного запалення у вигляді субхондрального набряку кісткового мозку.

Що стосується клінічного випадку, представленого професоркою Г.О. Проценко, з анамнезу пацієнта відомо, що він хворіє з 2010 р., коли вперше з'явилися біль у попереку та сідничних ділянках, ранкова скутість, тривалий субфебрилітет. Для полегшення симптомів хворий приймав диклофенак практично щодня. У 2013 р. в нього діагностували виразкову хворобу шлунка, причиною якої, імовірно, стало тривале приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Через деякий час пацієнта було проконсультовано ревматологом, який встановив діагноз АС. Лікар відмінив диклофенак та призначив 2 г/добу сульфасалазину, 4 мг/добу метилпреднізолону та 20 мг/добу омепразолу. Проте хворий не приймав сульфасалазин.

Через відсутність адекватної хворобомодифікувальної терапії до патологічного процесу поступово почали залучатися шийний, грудний і поперековий відділи хребта, наростали виразність симптомів, обмеження його рухливості та посилювалася ранкова скутість. При цьому пацієнт самостійно коригував дозу метилпреднізолону (4-8 мг/добу), а в період загострень вводив внутрішньом'язово бетаметазон без консультації з ревматологом.

Станом на 2018 р. у пацієнта з'явився біль у лівому і правому кульшових суглобах, прогресувало обмеження рухів при ходінні. Хворий звернувся до ревматолога за місцем проживання, який розцінив біль у суглобах як прогресування АС та призначив сульфасалазин у дозі 3 г/добу. Також лікар збільшив дозу метилпреднізолону до 12 мг/добу терміном на один місяць із подальшим її зниженням за схемою до 4 мг/добу. З цього часу пацієнт почав приймати сульфасалазин.

На тлі корекції лікування біль та обмеження рухів у кульшовому суглобі продовжували прогресувати. Тому пацієнт звернувся за консультацією в Український ревматологічний центр (м. Київ).

При об'єктивному обстеженні загальний стан хворого був середнього ступеня тяжкості. При аускультатії серця та легень патологічних змін не виявлено. Звертало увагу значне обмеження внутрішньої та зовнішньої

ротатії обох стегон, згладжування фізіологічних вигинів хребта. Оцінка за індексами BASMI та BASFI становила по 8 балів, що свідчило про значні функціональні порушення опорно-рухового апарату.

За результатами лабораторних досліджень у хворого було виявлено наступні відхилення від норми: позитивний HLA B27, знижений рівень гемоглобіну (109 г/л), швидкість осідання еритроцитів – 35 мм/год, С-реактивний білок – 8 мг/л. За даними рентгенографії поперекового відділу хребта виявлений анкілоз міжхребцевих суглобів, при рентгенологічному дослідженні кульшових суглобів – двобічний коксартроз 4-го ступеня. За результатами рентгеновської денситометрії, Z-критерій на рівні шийки стегна становив -2,8 SD, поперекового відділу хребта – -2,6 SD, що свідчило про значне зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Після всебічного обстеження пацієнта було встановлено такий основний діагноз: АС, HLA B27 позитивний, периферична форма, активність II ст., з ураженням хребта (спондиліт усіх відділів), сакроілеальних зчленувань (двобічний сакроілеїт) III-IV ст., кульшових суглобів III-IV ст., функціональна недостатність суглобів III ст. Спутунний діагноз: системний глюкокортикоїд-індукований остеопороз, виразкова хвороба шлунка (в анамнезі), хронічний гастрит, стадія нестійкої ремісії.

Подальша лікувальна стратегія передбачала корекцію базисної протизапальної терапії та консультацію ортопеда-травматолога для вирішення питання щодо ендотезування кульшових суглобів (у березні 2019 р. пацієнтові провели ендотезування обох кульшових суглобів у два етапи з інтервалом чотири місяці).

Треба зауважити, що окрім базисної протизапальної терапії при АС доцільним є застосування НПЗП, особливо в періоди загострення хвороби. Це дозволяє суттєво зменшити біль і скутість у хребті та периферичних суглобах, що покращує загальне самопочуття хворих. Відомо, що НПЗП ефективніші за клінічних ознак вторинного синовіту, ніж при болю механічного характеру.

На час звернення в Український ревматологічний центр пацієнт приймав 3 г/добу сульфасалазину та 4 г/добу метилпреднізолону. Йому було рекомендоване продовження використання сульфасалазину в тій самій дозі та поступове зниження дозування метилпреднізолону до повної відміни. В межах терапії глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу хворий застосовував ібандронову кислоту по 3 мг внутрішньовенно один раз на три місяці, препарати кальцію та вітаміну D.

У разі виникнення гострого болювого синдрому, пов'язаного з АС, пацієнтові було рекомендоване пероральне приймання НПЗП, а саме етодолаку пролонгованої дії – препарату **Етол SR** у дозі 600 мг/добу.

Чому був обраний саме етодолак (**Етол SR**) серед інших НПЗП?

Етодолак – помірно селективний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), що характеризується високим профілем як ефективності, так і безпеки. Відповідно до настанови Американської асоціації з вивчення болю при спондилоартриті (ASAS), для купірування гострого болю рекомендовано застосовувати етодолак у середньотерапевтичній дозі 600 мг/добу, що порівнюється з максимальними терапевтичними дозами диклофенаку 150 мг/добу, ацеклофенаку – 200 мг/добу, мелоксикаму – 15 мг/добу. При цьому, за потреби, максимальна терапевтична доза етодолаку може бути 1200 мг/добу.

Важливу перевагу етодолаку є те, що його використовують для купірування гострого болю. При пероральному прийманні

анальгетичний ефект етодолаку настає швидше – через 15-30 хв. І це в чотири рази швидше, ніж при застосуванні диклофенаку (Дубовська, 2012). Завдяки цьому даний препарат може бути альтернативою внутрішньом'язовим ін'єкціям інших НПЗП (Baumert et al., 2001).

Окрім того, етодолак характеризується високим профілем безпеки стосовно впливу на шлунково-кишковий тракт (ШКТ), серцево-судинну систему, суглобовий хрящ та, на відміну від неселективних НПЗП, не викликає остеопорозу (Bacon, 1990). Метааналіз 29 рандомізованих клінічних досліджень показав, що застосування помірно селективного НПЗП етодолаку асоційоване з нижчою частотою гастроінтестинальних ускладнень (перфорація/кровотеча з виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки) порівняно з неселективними НПЗП.

Також етодолак характеризується меншим відносним ризиком кардіоваскулярних побічних ефектів, аніж високоселективні НПЗП коксиби, наприклад, еторикоксиб (McGettigan, Henry, 2000-2010).

Етодолак у дозі 400 мг (**Етол Форт**), швидко знеболює протягом 12 годин, а етодолак пролонгованої дії по 600 мг (**Етол SR**) – упродовж 24 годин і характеризується ще кращим протизапальним ефектом та збільшеним профілем безпеки відносно ШКТ навіть порівняно зі стандартним етодолаком. Наявність різних

дозувань дозволяє підібрати ефективні дози відповідно до виду та перебігу ревматичного захворювання та максимально зменшити ризик виникнення побічних дій.

У зв'язку з цими характеристиками даному пацієнтові для купірування гострого болю та запалення було рекомендовано приймати **Етол SR** по одній таблетці 600 мг/добу.

У разі призначення НПЗП у пацієнтів із виразковим анамнезом обов'язковим є застосування інгібіторів протонної помпи. Зокрема, даному хворому було рекомендоване пероральне приймання пантопразолу (**Пульцет®**) у дозі 40 мг/добу для запобігання ерозивних уражень слизової оболонки верхніх відділів ШКТ. Особливістю препарату **Пульцет®** (представництва «Нобель Ілач») є вдвічі швидше всмоктування пантопразолу порівняно з аналогами завдяки наявності симетикону в його складі. Ще однією перевагою у виборі препарату **Пульцет®** серед інгібіторів протонної помпи є мінімальний потенціал міжлікарських взаємодій.

Таким чином, своєчасна діагностика АС, призначення адекватної базисної терапії, оптимальний комплаєнс – визначальні фактори в запобіганні розвитку незворотних змін у структурі опорно-рухової системи. При цьому важливим елементом успішного лікування АС є використання безпечних та високоєфективних препаратів для полегшення болювого синдрому в спині та суглобах у період загострень. Із цією метою у клінічній практиці широко застосовується етодолак (**Етол Форт** 400 мг, **Етол SR** 600 мг), який ефективно купірує гострий біль при АС та інших захворюваннях опорно-рухового апарату.

Підготувала Людмила Оніщук



Етол SR

Етодолак мікронізований 600 мг

Знеболює 24 години

Для тривалого лікування артритів

1 таблетка 600 мг 1 раз на добу

Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

Етол SR

Етодолак мікронізований 600 мг

10 таблеток пролонгованої дії

Пульцет®

Пантопрозол 40 мг 14 та 28 таблеток

Профілактика НПЗП – гастропатій

Вдвічі швидше всмоктування пантопразолу завдяки наявності симетикону в оболонці таблетки

Кишково-розчинна оболонка (емulsія симетикону)

Діюча речовина (пантопрозол), допоміжні речовини

Зовнішня оболонка (кислотнорезистентна оболонка)

Н NOBEL

Коротка інструкція по препараті Етол SR: 1 таблетка – 600 мг мікронізованого етодолаку, НПЗП. Етодолак має протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікування болювого синдрому при остеоартрозі. Побічні реакції: диспепсія, нудота та ішія. Р. н. МСЗ України № UA/15374/01/01 від 10.11.2016. Коротка інструкція Пульцет®: Склад: 1 таблетка містить пантопрозолу натрію сесквігідрату в перерахуванні на пантопрозол 40 мг. Допоміжні речовини: емulsія симетикону та ін. Фармакотерапевтична група: Засоби для лікування пептичної виразки та гастроінтестинальної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-езофат середнього та важкого ступеня, ерадикація Helicobacter pylori, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, при синдромі Золінгера-Елісона та інших патологічних гіперсекреторних станах. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, діарея, запор, нудота, сухість у роті та ін. Р. н. МСЗ України № UA/4997/01/01 Термін дії р. л. не обмежений з 28.07.2016. Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Етол SR. 2. НПЗП індуцують гастроїнтестинальні захворювання механізмом розвитку к. розробленої стратегії профілактики і лікування. Балуюва Е.М. РМД №10 від 30.05.2017 стр. 697-702. 3. Рациональное ведение пациентов с гастроинтестинальной рефлюксной болезнью и перспективны лечения. Чернышова В.В. – Сучасна гастроентерологія – 2014. – №5. – С.101-106. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтесь в представництво компанії Нобель в Україні: 04213, Київ, просп. Героїв Сталінграда, 53 Б, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

Вплив комбінації розувастатину та езетимібу на атеросклеротичну бляшку у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Атеросклероз – складний хронічний процес, в основі якого лежать надмірна запальна відповідь та накопичення ліпідів. На сьогодні існують три основні підходи до ведення осіб з атеросклеротичною ішемічною хворобою серця (ІХС): медикаментозне лікування, черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) та аортокоронарне шунтування (АКШ). Х. Wang et al. провели дослідження з метою вивчення ефективності поєднання езетимібу зі статинами, зокрема розувастатином, у пацієнтів з атеросклеротичною ІХС. Автори проаналізували вплив потужної ліпідознижувальної терапії на ураження коронарних артерій та фактори й можливі механізми запалення. Отримані результати опубліковані в журналі Heart, Lung and Circulation (2016; 25: 459-465).

Приблизно 80% летальних випадків через серцево-судинні захворювання (ССЗ) пов'язані з атеросклеротичною ІХС (Libby et al., 2011). Фармакотерапія є ключовою стратегією для всіх осіб з ІХС, зокрема пацієнтів з пограничними ураженнями коронарного русла, вираженим стенозом коронарної артерії, які не можуть чи не бажають проходити ЧКВ та/або АКШ. Статини здатні ефективно стабілізувати або зменшити бляшку шляхом зниження рівня ліпідів у крові, покращити прогноз, скоротити захворюваність і смертність серед хворих (Schwartz et al., 2001). Однак деякі пацієнти погано відповідають на ці препарати навіть у максимальних дозах. У таких випадках необхідно комбінувати статини з іншими гіполіпідемічними засобами.

У дослідженні Х. Wang et al. пацієнтам із пограничними ураженнями коронарного русла та/або тяжкою атеросклеротичною ІХС у поєднанні з гіперліпідемією, які не могли чи не хотіли проходити ЧКВ або АКШ, призначали комбінацію розувастатину та езетимібу чи лише розувастатин. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (ВУЗД) і віртуальну гістологію використовували для визначення розміру коронарної бляшки та змін її клітинного складу до й після лікування.

Матеріали й методи дослідження Вибірка пацієнтів

У дослідження було включено 106 пацієнтів (168 уражень) відділення кардіології з 2011 по 2014 рр. Критеріями включення були: виявлення шляхом проведення коронароангіографії (КА) одного чи більше атеросклеротичних уражень коронарної артерії (пограничних та/або тяжких), загальний ХС $\geq 5,2$ ммоль/л та/або ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) $\geq 3,6$ ммоль/л. Пограничний стеноз становив 40-70%, тяжкий – понад 75%, виявлені за допомогою кількісної КА. Критерії виключення: протипоказання до втручання чи призначення статинів (наприклад, активний гепатит), високий рівень трансаміназ (більш ніж двократне перевищення норми).

Пацієнти були рандомним чином розподілені на дві групи лікування:

- перша група отримувала розувастатин 10 мг та езетиміб 10 мг (n=55);
- друга група отримувала розувастатин 10 мг (n=51).

Суттєвих відмінностей у базових характеристиках між двома досліджуваними групами не виявлено (p>0,05). Основними кінцевими точками випробування були новий або повторний інфаркт міокарда (ІМ), нестабільна стенокардія, кардіальна смерть, інсульт.

Обстеження та процедури

Рівень ліпідів у крові, високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та матриксну металопротеїназу 9 (ММР-9) вимірювали до лікування, через 1, 6 і 12 місяців після нього. КА та ВУЗД проводили повторно через 12 місяців після терапії. Пацієнти підписали інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні, інтервенційне обстеження та лікування (включно із ВУЗД).

Рівень загального ХС, тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ЛПНЩ у сироватці

крові вимірювали стандартними ферментативними методами, вчСРБ – імунотурбидиметричним. ІЛ-6 та ММР-9 визначали за допомогою імуноферментного аналізу ELISA. КА проводили через доступ до променевої артерії, за неможливості – правої стегнової. Було проаналізовано ступінь ураження коронарної артерії, додатково – судини діаметром понад 2,5 мм. Після КА шляхом виконання ВУЗД вимірювали такі показники, як площа зовнішньої еластичної мембрани (ЕЕМ), мінімальна площа просвіту (MLA), площа поперечного перерізу бляшки (ЕЕМ-MLA) та навантаження бляшкою – ступінь стенозу (MLA/ЕЕМ $\times 100\%$).

Статистичний аналіз

Всі дані аналізували за допомогою програмного забезпечення SPSS 13.0 (Чикаго, Іллінойс, США). Результати вимірювань були виражені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Середні показники у двох групах порівнювали з використанням t-тесту для незалежних вибірок. Середні значення у групі до та після лікування були зіставлені за допомогою парного t-тесту. Значення p<0,05 вважали статистично значущими.

Результати дослідження

Первинна кінцева точка

Первинні кінцеві точки знижувалися ефективніше при застосуванні комбінації препаратів розувастатин +

езетиміб порівняно з монотерапією розувастатином. У групі розувастатину був один пацієнт з новим випадком ІМ та п'ятеро з симптомами нестабільної стенокардії. При лікуванні розувастатином і езетимібом не було нових або повторних ІМ, у двох хворих виявлено симптоми нестабільної стенокардії (p<0,05).

Рівень ліпідів у крові та запальних цитокінів

Венозну кров натщесерце було взято у пацієнтів обох груп вранці до лікування та через 1, 6 і 12 місяців після нього для встановлення рівня ліпідів у крові та запальних цитокінів. Вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ, вчСРБ, ІЛ-6 та ММР-9 зменшився після терапії в обох групах порівняно з параметрами до лікування. Крім того, вищезазначені показники були нижчими у групі розувастатину та езетимібу, ніж серед пацієнтів, що приймали лише розувастатин (p<0,05) (табл. 1, 2).

Зображення ВУЗД та віртуальної гістології

Як показано на рисунку, ЕЕМ, MLA, навантаження бляшки, ЕЕМ-MLA та відсотковий вміст некротичної частини бляшки були зіставними у групах комбінації препаратів розувастатин + езетиміб та розувастатину перед лікуванням без суттєвої статистичної різниці (p>0,05). Через 12 місяців навантаження бляшки, ЕЕМ-MLA та відсотковий вміст некротичної частини бляшки ефективніше зменшилися у групі лікування розувастатином і езетимібом, ніж лише розувастатином (p<0,05).

Обговорення

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів.

Табл. 1. Рівень ліпідів у крові у пацієнтів двох груп до та після лікування (X $\pm$ S)

Параметри	Загальний ХС (ммоль/л)	ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
Група комбінації препаратів розувастатин + езетиміб				
До лікування (місяці)	5,65 $\pm$ 2,47	3,62 $\pm$ 1,18	1,13 $\pm$ 0,21	1,97 $\pm$ 0,67
Після лікування (місяці)				
1	5,01 $\pm$ 0,98	3,05 $\pm$ 0,79	1,15 $\pm$ 0,28	1,88 $\pm$ 0,79
6	3,93 $\pm$ 0,79 ^{1,2}	1,95 $\pm$ 0,61 ^{1,2}	1,23 $\pm$ 0,45	1,51 $\pm$ 0,25 ^{1,2}
12	3,21 $\pm$ 0,82 ^{1,2}	1,37 $\pm$ 0,83 ^{1,2}	1,26 $\pm$ 0,41	1,19 $\pm$ 0,32 ^{1,2}
Група розувастатину				
До лікування (місяці)	5,58 $\pm$ 2,58	3,48 $\pm$ 1,26	1,13 $\pm$ 0,22	1,90 $\pm$ 0,65
Після лікування (місяці)				
1	5,25 $\pm$ 1,12	3,11 $\pm$ 0,86	1,14 $\pm$ 0,43	1,87 $\pm$ 0,87
6	4,36 $\pm$ 1,07 ¹	2,38 $\pm$ 0,91 ¹	1,18 $\pm$ 0,50	1,83 $\pm$ 0,61
12	4,02 $\pm$ 0,91 ¹	1,85 $\pm$ 0,79 ¹	1,30 $\pm$ 0,49	1,76 $\pm$ 0,38

Примітки: ¹ p<0,05 vs показники до лікування у тій самій групі; ² p<0,05 vs показники у групі розувастатину.

Табл. 2. Зміни рівня запальних цитокінів у пацієнтів двох груп до та після лікування (X $\pm$ S)

Параметри	вчСРБ (мг/л)	ІЛ-6 (нг/л)	ММР-9 (мг/л)
Група комбінації препаратів розувастатин + езетиміб			
До лікування (місяці)	9,35 $\pm$ 3,21	272,36 $\pm$ 20,74	971,63 $\pm$ 238,32
Після лікування (місяці)			
1	5,62 $\pm$ 1,71 ^{1,2}	198,21 $\pm$ 18,69	684,76 $\pm$ 189,54
6	3,02 $\pm$ 1,65 ^{1,2}	163,81 $\pm$ 17,42 ^{1,2}	425,69 $\pm$ 135,82 ^{1,2}
12	2,04 $\pm$ 1,71 ^{1,2}	112,36 $\pm$ 14,58 ^{1,2}	210,38 $\pm$ 110,75 ^{1,2}
Група розувастатину			
До лікування (місяці)	9,43 $\pm$ 3,11	281,08 $\pm$ 21,25	968,95 $\pm$ 241,76
Після лікування (місяці)			
1	7,18 $\pm$ 1,26	236,73 $\pm$ 20,11	779,85 $\pm$ 210,58
6	4,28 $\pm$ 1,72 ¹	192,87 $\pm$ 19,62 ¹	596,42 $\pm$ 178,67 ¹
12	3,17 $\pm$ 1,49 ¹	159,35 $\pm$ 17,82 ¹	385,92 $\pm$ 131,82 ¹

Примітки: ¹ p<0,05 vs показники до лікування у тій самій групі; ² p<0,05 vs показники у групі розувастатину.

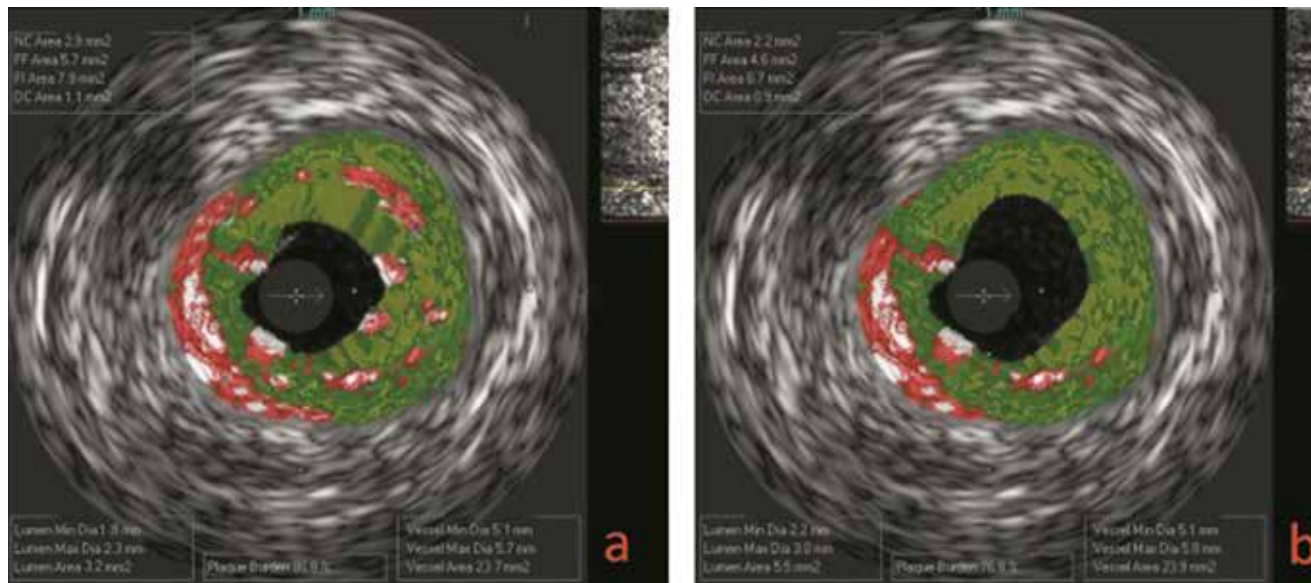


Рисунок. Результати віртуальної гістології / ВУЗД: а – зображення перед лікуванням комбінацією розувастатин + езетиміб; б – зображення після терапії комбінацією розувастатин + езетиміб демонструє очевидне зменшення навантаження на бляшку та її некротичну частину

Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). Така дія езетимібу приводить до активізації печінкових рецепторів ХС ЛПНЩ та збільшує кліренс циркулюючого ХС ЛПНЩ. Езетиміб головним чином блокує всмоктування екзогенного ХС, діє на щіткову кайму клітин кишечника та гальмує всмоктування ХС і рослинних стеролів. Це може зменшувати надходження ХС до печінки, стимулювати синтез печінкових рецепторів ЛПНЩ та прискорювати метаболізм ЛПНЩ.

За даними багатьох досліджень, езетиміб здатний знижувати абсорбцію ХС у кишечнику на 54-67% (Sudhop et al., 2002; van Heek et al., 2001; Califf et al., 2009). Інші випробування підтвердили, що у пацієнтів при лікуванні статинами, в яких рівень ХС ЛПНЩ не досягав нормального рівня або цільового значення, комбінація статину з езетимібом зменшувала ХС ЛПНЩ і ТГ, збільшувала ХС ЛПВЩ та апопротеїн АІ (Patrick et al., 2002).

Оскільки езетиміб та статини мають різні ліпідознижувальні механізми дії, Х. Wang et al. (2016) об'єднали їх для досягнення найпотужніших ефектів лікування. Було показано, що розувастатин + езетиміб ефективно знижують загальний ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та посилюють ліпідознижувальні ефекти.

У раніше проведених клінічних випробуваннях вплив розувастатину та езетимібу на площу коронарної бляшки не розглядався. Однак Х. Wang et al. (2016) виявили, що розувастатин + езетиміб здатні додатково зменшувати площі та стабілізувати структуру бляшок завдяки зниженню рівня ліпідів і потужному пригніченню запалення.

Окрім того, у клінічному дослідженні IMPROVE-IT оцінювали лікування езетимібом та статинами у пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром. Автори відзначили суттєве зниження ХС ЛПНЩ на фоні лікування комбінацією статину та езетимібу, що привело до значного зменшення ризику розвитку кардіальних подій порівняно з монотерапією статинами. До того ж жодних побічних чи токсичних явищ не спостерігалось (Cannon et al., 2015).

На додачу, в низці досліджень було продемонстровано, що СРБ є незалежним фактором ризику розвитку атеросклеротичної ІХС. ІЛ-6 також нерозривно пов'язаний із цим та бере участь у запальному процесі при нестабільній бляшці. Підвищена концентрація ІЛ-6 показує, що бляшки схильні до розриву. ММР можуть руйнувати позаклітинний матрикс в умовах нейтрального рН. Вони значною мірою впливають на товщину фіброзної оболонки та вміст колагену. Надмірна секреція ММР-9 спричиняє розрив атеросклеротичної бляшки шляхом деградації колагену в фіброзній оболонці (Li et al., 2008).

У раніше проведених дослідженнях було підтверджено, що езетиміб у поєднанні зі статинами здатен значно знижувати рівень вСРБ (Devaraj et al., 2006; Sager et al., 2005). У дослідженні ENHANCE також показано, що езетиміб + статини можуть краще впливати на зниження рівня ХС ЛПНЩ та СРБ (на цей показник – вдвічі) (Kastelein et al., 2005).

Коли концентрація ХС ЛПНЩ зменшується до певного рівня, езетиміб знижує маркери запалення, посилюючи інгібувальну дію статинів на СРБ у печінці (Gomma et al., 2004).

Слід зазначити, що останнім часом ВУЗД та віртуальна гістологія / ВУЗД широко використовуються для оцінки навантаження коронарної атеросклеротичної бляшки та її стабільності. У багатьох попередніх дослідженнях, в яких вивчали вплив статинів на бляшки, було підтверджено, що вони можуть інгібувати їх шляхом зниження рівня ХС ЛПНЩ.

У випробуванні Х. Wang et al. (2016) ВУЗД та віртуальна гістологія / ВУЗД застосовувалися для оцінки впливу потужних гіполіпідемічних засобів розувастатину та езетимібу на бляшки. Отримані результати дослідження показали, що комбінація розувастатину та езетимібу здатна ефективно знижувати рівень ліпідів у крові й інгібувати експресію запальних цитокінів, значно зменшувати навантаження бляшки та стабілізувати її.

Варто зауважити, що це дослідження включало осіб із тяжкою ІХС. Інтенсивна фармакотерапія є ключовою стратегією у цій групі хворих. Серед доступних на сьогодні методів гіполіпідемічна терапія може забезпечити дуже велику користь. Розувастатин + езетиміб здатні зменшувати площу бляшки та стабілізувати її структуру. У дослідженні Х. Wang et al. (2016) комбінація розувастатину та езетимібу ефективно знижувала ризик розвитку гострого коронарного синдрому.

Висновки

Таким чином, поєднання езетимібу зі статинами, зокрема розувастатином, здатне дієво знижувати рівень ліпідів у крові. Це пов'язано з потужним інгібувальним ефектом розувастатину та езетимібу на запальні цитокіни, що зменшує навантаження бляшки і поліпшує її стабільність. Така лікувальна тактика є особливо корисною для пацієнтів з атеросклеротичною ІХС.

Довідка «ЗУ»

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), що вийшли 2019 р., фармакологічне зниження ХС ЛПНЩ на 1-му кроці передбачає призначення високоактивних статинів до найвищої толерантної дози для зниження ризику ССЗ (I, A). Якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто, до статину слід додати езетиміб (I, B) – 2-й крок.

На українському фармринку представлені препарати **Розуліп®** (1 таблетка містить 10 або 20 мг розувастатину) та **Розуліп® Плюс** (1 капсула містить 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу) компанії «ЕГІС» (Угорщина).

Серед переваг згаданих препаратів слід відзначити широкий спектр дозування, актуальність комбінації та вдале співвідношення ціна/якість, що суттєво підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Підготувала **Олена Коробка**



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



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

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

Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. N Engl J Med 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.
Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря. Р.П. №УА/16808/01/01, УА/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

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



ТОРАСЕМІД САНДОЗ® (Torasemide)

Лікування АГ та набряків спричинених СН



- ✓ ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС³
- ✓ СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%¹
- ✓ МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²
- ✓ ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹
- ✓ ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹

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

Еволюція та сучасні підходи до ведення пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та коморбідними станами

Лікування серцевої недостатності (СН) та досягнення її тривалої компенсації є вельми складним процесом. Адже нерідко виникає резистентність до діуретичної терапії як основного інструменту для зменшення виразності симптомів даної патології. В межах X науково-практичної конференції Всеукраїнської асоціації фахівців із серцевої недостатності (27-28 травня 2020 року) про сучасні стандарти лікування діуретиками в таких пацієнтів із коморбідними станами розповів завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Дмитро Дмитрович Іванов.

Як зазначив спікер, СН є одним із найпоширеніших ускладнень в осіб із хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Патологічні порушення в роботі серця та нирок у вигляді гострої або хронічної дисфункції в одному органі, які зумовлюють таку ж дисфункцію в іншому, об'єднуються під терміном «кардіоренальний синдром» (КРС).

На сьогодні відома класифікація КРС, в якій виділяють п'ять його типів:

- **тип I** (гострий КРС) – різке зниження серцевої функції, що зумовлює гостру ниркову недостатність (ГНН); причини: гостра СН, оперативні втручання на серці, гострий коронарний синдром, контраст-індукована нефропатія після коронароангіографії, кардіогенний шок;
- **тип II** (хронічний КРС) – хронічна серцева дисфункція, яка спричиняє ХНН; причини: ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, вроджені патології серця, хронічна СН (ХСН);
- **тип III** (гострий ренокардіальний синдром) – різке зниження ниркової функції, що призводить до розвитку гострої серцевої дисфункції; причини: гострий набряк легень при ГНН, аритмії, контраст-індукована нефропатія, що викликає розвиток серцевої дисфункції;
- **тип IV** (хронічний ренокардіальний синдром) – ХНН, яка зумовлює хронічну серцеву дисфункцію; причини: гіпертрофія міокарда лівого шлуночка при ХНН, кардіоваскулярна дисфункція при ХНН, автосомно-домінантний полікістоз нирок;
- **тип V** (вторинний кардіоренальний синдром) – інші коморбідні стани, що призводять до розвитку ниркової та серцевої дисфункції; причини: сепсис, цукровий діабет, системний червоний вовчак, саркоїдоз, амліодоз.

Також у нефрологічній практиці існує декілька термінів для характеристики хвороби нирок. Так, хронічна хвороба нирок (ХХН) передбачає наявність змін в аналізах сечі/крові або ж зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/м² понад три місяці. Своєю чергою діабетична нефропатія характеризується наявністю ХХН та цукрового діабету. Крім того, окремо виділяють гіпертензивну (ХХН, спричинена артеріальною гіпертензією) та ішемічну (ХХН наслідок атеросклерозу) хворобу нирок.

Поеднання ХХН із серцево-судинними захворюваннями асоційоване з підвищенням кардіоваскулярної смертності за рахунок виникнення різноманітних ускладнень, як-то СН та ниркова недостатність. Ці події, що доповнюють одна одну, зумовлюють збільшення об'єму рідини в організмі та виникнення застійних явищ. Вони часто розвиваються протягом тривалого часу до появи ознак декомпенсації. Нерідко основною причиною застійних явищ в організмі є абсолютне або відносне зниження функції нирок.

Із 2012 р. нефрологи використовують прогностичний метод для визначення перебігу хвороби нирок, що передбачає оцінку таких двох основних критеріїв, як ШКФ та альбумінурія (таблиця). Сучасним способом для розрахунку ШКФ є формула GFR-EPI, розроблена Товариством з епідеміології хронічної хвороби нирок (Levey et al., 2009).

Для обчислення ШКФ також можна застосовувати мобільний додаток yourGFR (Glomerular Filtration Rate). Прогноз пацієнтів переважно погіршується за умови зростання альбумінурії на тлі зниження ШКФ.

У 2019 р. були запропоновані рекомендації Асоціації серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (ESC), які на сьогодні є основними у веденні хворих на ХСН із гіпергідратацією, базисним лікуванням якої є саме діуретична терапія. У даному випадку застосовують високі дози петльових діуретиків, які пригнічують реабсорбцію Na⁺/K⁺/Cl⁻ у висхідній петлі Генле (фуросемід, торасемід). При цьому доцільне поступове збільшення дозування препаратів (від 2-3 діб до тижня) залежно від стану пацієнта.

Як зауважив Дмитро Дмитрович, алгоритм призначення петльового діуретика є наступним: початкова доза має бути еквівалентною 20-40 мг фуросеміду внутрішньовенно. Первинну оцінку ефективності діуретичної терапії проводять через 2 та 6 годин. Якщо кількість сечі збільшується і становить у середньому 100-150 мл/год, тобто 600-900 мл протягом шістьох годин після введення петльового діуретика, така реакція на лікування є задовільною. Якщо при цьому кількість сечі не перебільшує 600 мл, необхідно підвищити дозу препарату вдвічі. Такий зручний алгоритм розроблений для оцінки ефективності терапії петльовим діуретиком протягом першої доби спостереження за пацієнтом.

Із другого дня госпіталізації цільовий добовий діурез в осіб із СН повинен становити більш ніж 3-4 л. При цьому дозу петльового діуретика за потреби може бути збільшено до досягнення цільового терапевтичного ефекту. З цієї метою можливе застосування комбінації петльових діуретиків з тіазидними (ксипамід, індапамід тощо) або калійзберігальними (амілолід) діуретиками, а також інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Слід зазначити, що не варто поєднувати фуросемід і торасемід, оскільки вони конкуруватимуть між собою через однаковий механізм дії. Дуже важливо оцінити початкову функцію нирок перед призначенням петльових діуретиків. Зазвичай фуросемід як препарат із виразним діуретичним ефектом застосовують у хворих із ШКФ <30 мл/хв/м². В інших випадках переважно використовують монотерапію торасемідом або його комбінацію із ксипамідом.

Кардинальною відмінністю торасеміду від інших діуретиків є його здатність знижувати активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Це забезпечує реалізацію таких ефектів, як блокада вазоспазму та пригнічення продукції альдостерону, що сприяє уповільненню процесу фіброзу в міокарді та стінках судин (Lopez et al., 2004).

На думку професора, важливо пам'ятати, що торасемід має три терапевтичні інтервали дії залежно від призначеної дози:

- доза 5-10 мг зумовлює вазодилатацію, а сечогінний ефект практично відсутній;
- доза 20-40-60 мг сприяє потужному діуретичному ефекту;
- доза 100-200 мг застосовується при виразних набряках для забезпечення форсованого діурезу.

Під час приймання торасеміду по 100 чи 200 мг необхідно робити перерву на один день, оскільки може розвиватися резистентність до діуретичної терапії. Проте лікування можна не переривати, якщо добовий діурез пацієнта не зменшується і постійно становить понад 2 л.

В окремих клінічних випробуваннях торасемід показав певні переваги порівняно з фуросемідом. Зокрема, у дослідженні TORIC вивчали вплив терапії торасемідом і фуросемідом на частоту повторних госпіталізацій та рівень смертності хворих (n=1377) на ХСН II/III функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) (рисунки). Отримані результати показали виразніший позитивний вплив торасеміду на всі кінцеві точки (загальну, раптову та серцево-судинну смерть), ніж при лікуванні фуросемідом (Cosin et al., 2002).

На українському фармринку доступний таблетований препарат **Торасемід Сандоз®** із широким спектром дозувань (10, 20, 50, 100 і 200 мг). Це забезпечує можливість

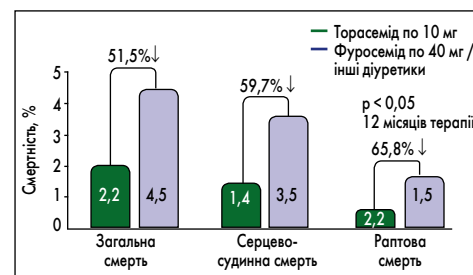


Рисунок. Порівняльний вплив терапії торасемідом і фуросемідом на смертність пацієнтів із ХСН

Таблиця. Класифікація ХХН за рівнем ШКФ і категорією співвідношення альбумінурії/креатиніну та ризик несприятливих наслідків			Категорії співвідношення альбумінурії/креатиніну та рівні		
Категорія ШКФ (мл/хв/1,73 м ²): опис і рівні	ШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	Категорія	<3: нормальна або незначно підвищена	3-30: помірно підвищена	>30: виразно підвищена
			A1	A2	A3
			Немає ХХН за відсутності маркерів ниркового ушкодження		
≥90: нормальна або висока		G1			
60-89: незначно знижена		G2			
45-59: незначно або помірно знижена		G3a			
30-44: помірно або виразно знижена		G3b			
15-29: виразно знижена		G4			
<15: ниркова недостатність		G5			
			Підвищення ризику		

Примітка: Адаптовано за NICE (2014-2020).



Д.Д. Іванов

вибору оптимальної дози лікарського засобу для досягнення ефективності діуретичної терапії та підвищує комплаєнс пацієнта.

Дмитро Дмитрович підкреслив, що крім діуретичної терапії пацієнти із ХСН та ХХН мають отримувати препарати, що впливають на тонус судинної стінки та знижують артеріальний тиск (АТ). Насамперед це інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), сартани та β-блокатори, які не лише підтвердили свою клінічну ефективність, але й довели позитивний вплив на прогноз в осіб із СН та ХХН.

У сучасній нефрологічній практиці ведення пацієнтів із АГ та ХХН залежить від ШКФ. Якщо даний показник становить більш ніж 120 мл/хв/м² (стан гіперфільтрації у спортсменів та пацієнтів із I стадією ХХН), відсутня мікроальбумінурія та не відмічено підйомів АТ, застосовувати гіпотензивні препарати немає потреби. Разом із тим призначення іАПФ або сартану в невеликих дозах на ніч в осіб із I стадією діабетичної нефропатії сприяє зменшенню її прогресування майже вдвічі.

Якщо ШКФ становить 120-60 мл/хв/м², призначають сартани або іАПФ у дозах, за яких очікується досягнення систолічного АТ (САТ) <130 мм рт. ст. За наявності протеїнурії 0,5-1 г/л можлива комбінація іАПФ та сартанів. При ШКФ 59-30 мл/хв/м² показано монотерапію іАПФ або сартанами.

Яким є цільовий АТ у пацієнтів із ХХН та АГ? Спікер зауважив, що в нефрологічній практиці рекомендований рівень офісного САТ при ХХН становить менш ніж 120 мм рт. ст. (KDIGO, 2020). Слід зазначити, що поняття цільового діастолічного АТ у нефрології немає, але бажаним є показник <80 мм рт. ст. За рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESH) та ESC (2018), цільовий САТ у пацієнтів з АГ та ХХН віком 18-65 років є 130-140 мм рт. ст.

Варто підкреслити, що, відповідно до вказаних настанов, обов'язковим компонентом антигіпертензивної терапії на кожному етапі лікування АГ є діуретика. При цьому препарати вибору – тіазидні або тіазидоподібні діуретика. Проте слід пам'ятати, що індапамід протипоказаний при ШКФ <60 мл/хв/м². У разі супутньої ХХН при АГ доцільним є застосування саме петльових діуретиків.

Отже, оптимальний вибір лікувальної стратегії, зокрема, діуретичної в осіб із серцево-судинними захворюваннями та ХХН забезпечує поліпшення якості життя таких пацієнтів, а також сприяє зменшенню смертності через загальні причини та різні кардіоваскулярні ускладнення.

Підготувала **Людмила Онішук**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-01-TOP-PEЦ-0920

Кардіонейропротекція у пацієнтів із гострою ішемією міокарда та серцевою недостатністю

Доказова база застосування засобів цитопротекторної терапії ще й досі є обмеженою. При цьому, як відомо, власний досвід перекоонує найліпше. Стан досліджень і особисті напрацювання щодо використання фосфокреатину (ФК) у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю (СН) та іншими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), а також в осіб із неврологічною патологією висвітлює старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Ярослав Михайлович Лутай.

Роль ендогенного та екзогенного фосфокреатину

ФК був виділений із м'язової тканини ще 1927 р. Він складається з креатину та фосфатного залишку, який є макроергічним. ФК відіграє фундаментальну роль в енергетичних процесах, що супроводжують скорочення м'язів, і використовується для ресинтезу АТФ. Недостатнє постачання енергії, зумовлене уповільненням окисного метаболізму, є ключовою причиною пошкодження міоцитів. Отже, не випадково саме ендогенний ФК у високих концентраціях міститься в міокарді, скелетній мускулатурі, гладких м'язах, мозку, клітинах нервової тканини, сітківці та сперматозоїдах.

Як відомо, утворення енергії в кардіоміоцитах відбувається у мітохондріях. Але основна проблема полягає в тому, як доставити молекулу АТФ від місця її утворення до місця споживання (до міофібрил). Саме ФК може успішно впоратися із цим завданням.

У клітинах серця енергетичні сполуки споживаються м'язовими клітинами: близько 80% – кардіоміоцитами, 10-20% витрачається на трансмембранний транспорт та функціонування калієвих каналів. При введенні екзогенного ФК спостерігаються дещо інші ефекти. Окрім транспорту, він впливає на тромбоцити, покращує реологічні властивості крові та сприяє відновленню функцій клітинної мембрани, що вкрай важливо під час ішемічного або токсичного ураження. Тобто йдеться про так званий цитопротекторний ефект препарату.

Кардіопротекторна дія фосфокреатину

Більшість досліджень ФК присвячено спортивній медицині, де він широко використовується для своєчасного відновлення спортсменів після інтенсивних навантажень. Щодо клінічної медицини, ФК знайшов своє застосування у кардіохірургічній практиці.

Кардіопротекторна дія ФК зумовлена явищами стабілізації сарколеми та збереженням клітинного пулу аденозних нуклеотидів. Це забезпечується за рахунок інгібування ферментів, які беруть участь у катаболізмі нуклеотидів, інгібування розкладу фосфоліпідів в ішемізованому міокарді та можливого покращення мікроциркуляції в ішемічній ділянці, що відбувається за рахунок інгібування АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів.

За даними метааналізу 26 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (n=1948), використання ФК було пов'язане зі зниженими показниками внутрішньоопераційної інотропної підтримки та посиленням спонтанного відновлення серцевого ритму після деактивації аорти. Також ФК знижує ризик розвитку аритмогенних ускладнень та періопераційного пошкодження міокарда, приводить до поліпшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у пацієнтів після тяжких кардіохірургічних втручань (Mingxing et al., 2018).

Отже, у разі призначення ФК при гострій та хронічній СН лікаря очікують на відновлення функції серцевого м'яза, а також м'язової сили у цих пацієнтів. Із цього приводу слід звернути увагу на фармакокінетику препарату. Після однократної внутрішньовенної інфузії відбувається швидке дозозалежне збільшення його вмісту в крові до максимального рівня протягом 1-3 хв. Натомість процес виведення ФК з організму розподілений на дві фази. Перша (швидка) характеризується часом напіввиведення ФК близько 30-35 хв. Тривалість другої (повільної) фази виведення ФК становить декілька годин. Вміст ФК у сечі починає збільшуватися через 30 хв та досягає максимуму через 60 хв після введення.

Довідка «ЗУ»

На вітчизняному фармринку фосфокреатин представлений препаратом **Неотон** (порошок для розчину для інфузій, 1 флакон містить фосфокреатину натрію 1 г).

Показанням для застосування препарату є:

- інтраопераційна ішемія міокарда;
- інтраопераційна ішемія кінцівок;
- метаболічні розлади міокарда при гіпоксії (міокардіосклероз, старече серце, кардіоміопатія внаслідок гіпертензії, хронічна ішемічна кардіоміопатія);
- у складі комплексної терапії гострого інфаркту міокарда, гострої та хронічної СН, гострого порушення мозкового кровообігу, енцефалопатії, а також гіпоксичних, ішемічних, травматичних і токсичних уражень ЦНС.

Зважаючи на фармакокінетичні особливості ФК, було проведено дослідження за участю дуже складної категорії пацієнтів із гострою СН (ФВ ЛШ <20%), коли арсенал ліків, що зазвичай застосовують, вже був вичерпаний. Стан хворих оцінювали через одну годину після введення ФК за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії. Більшість пацієнтів мали позитивну динаміку, що дозволило дійти висновку, що препарат покращує функцію серця (Іркін, 2019).

Церебропротекторна дія ФК та використання у неврології

Якщо говорити про додаткову нішу використання ФК у неврології, слід зазначити, що переважна частина енергії нейронів (90-95%) витрачається на підтримку різниці потенціалів клітинної мембрани для передачі нервового імпульсу. Підтримання функціонування деяких K⁺-каналів мембрани та реакцій клітинного синтезу становить 5-10% витрат енергії. При ішемії мозку запаси ФК швидко вичерпуються. У перші хвилини після припинення кровопостачання в нейронах запаси АТФ поповнюються за рахунок АДФ та фосфату, що вивільняється із ФК. Тож основними задачами при ішемії є відновлення нормального кровотоку та підтримка церебрального, захист клітинних мембран від ішемічного пошкодження, щоб допомогти клітинам пережити ішемічний період та повернутися до нормального стану після відновлення кровотоку.

Механізм церебропротекторної дії ФК включає:

- інгібування руйнувань мембранних фосфоліпідів та їхнє накопичення в ішемізованій тканині;
- інгібування агрегації тромбоцитів (позаклітинний механізм) – покращення мікроциркуляції;
- проникнення ФК всередину клітин та інгібування деградації нуклеотидів з аденоїном (збереження енергії та здатності передачі нервових імпульсів).

За результатами багатоцентрового дослідження, проведеного у Чехії, ФК поліпшує стан пацієнтів після ішемічного інсульту, зокрема, позитивно впливає на рівень свідомості, орієнтацію, мовлення та рухові функції (Skrivanek et al., 1995; Gaddi, 2017).

Також наразі триває рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження застосування ФК у комплексній терапії депресивних розладів, результати якого будуть доступні вже найближчим часом (Chen et al., 2019).

Підготувала **Олександра Демецька**



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении

врачебной квалификации?

Конгруентність запального болю у спині та протизапального лікування

Біль у спині – частий симптом, з яким пацієнти звертаються до ревматолога, адже потребують детального обстеження, відповідного лікування та рекомендацій. Аспекти діагностики й терапії хворих на біль у спині в межах науково-практичної школи Асоціації ревматологів України «Кістково-м'язова система та сполучна тканина в фокусі ревматології» (17-19 червня 2020 року) висвітлила завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д. мед. н., проф. Світлана Іванівна Сміян.

Запальний та механічний біль у спині

Приблизно у 25% осіб із хронічним болем у нижній частині спини (БНЧС) біль має запальний характер, тоді як 75% пацієнтів із хронічним БНЧС страждають на механічний біль у спині (Yesmin et al., 2018). Найпоширенішими причинами запального болю у спині (ЗБС) є анкілозуючий (АС), аксіальний спондилоартрит, псоріатичний артрит (ПсА). Біль у спині (БС) може супроводжувати спондилоартрит (СпА), спондилоартроз, остеопороз.

Відповідно до експертних критеріїв міжнародного товариства з оцінки СпА (ASAS), для визначення характеру БС лікар має поставити пацієнтові запитання: чи страждав він на БС >3 місяців? Якщо «так»:

- чи з'явився БС у віці до 40 років?
- чи розвивався БС поступово?
- чи покращився стан хворого після фізичної активності?
 - чи вважає пацієнт, що інтенсивність БС під час відпочинку не знижується?
 - чи страждає він на БС уночі, що зменшується після сну?

Запальний біль характеризується дебютом до 40 років (при цьому ймовірність гострого початку низька), біль зменшується після фізичної активності, натомість після відпочинку – ні, спостерігається ранкова скрутість >30 хв, біль турбує у другій половині ночі. Для механічного болю у спині характерний початок (може бути гострий) в осіб віком після 40 років, біль збільшується після фізичної активності та зменшується після відпочинку.

Біомаркери болю

Щодо асоціацій із неспецифічним БНЧС, високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ) корелює з остеоартритом.

Синтез прозапальних цитокинів, як-от інтерлейкін (ІЛ)-6, може бути підвищений при запальних процесах. ІЛ-6 моделює ноцицепцію та спричиняє посилення больових відчуттів. Підвищений рівень ІЛ-6 також пов'язаний із більшою виразністю болю в осіб з ревматоїдним артритом, фіброміалгією та післяопераційними процедурами (Teodorczyk-Injeyan et al., 2019).

Інший прозапальний та проноцицептивний цитокін – ІЛ-1 β , бере участь у нейродегенерації, розвитку хронічного запалення та болю. Його рівень може підвищуватися за складного регіонарного болювого синдрому та хронічного головного болю напруж. Ще один біомаркер, фактор некрозу пухлин (TNF- α), відіграє роль у патофізіології радикуліту та дискогенних БС. Підвищений рівень TNF- α спостерігається в осіб із ЗБС.

На запальні стани (спондилоартрит) можуть вказувати: тривалість болю >3 місяців, наявність псоріазу (зокрема у родичів), кон'юнктивіт, урогенітальна інфекція. Для підтвердження діагнозу доцільними є такі лабораторні (швидкість осідання еритроцитів, СРБ, полімеразна ланцюгова реакція для визначення хламідіозу, уреа-/мікоплазмозу, антигена HLA-B27) та інструментальні обстеження, як-то магнітно-резонансна або комп'ютерна томографія ілеосакральних зчленувань.

На механічний біль при спонділоартрозі вказують вік >60 років, відсутність запальних змін при лабораторному обстеженні та рентгенологічно виявлені явища деструкції хряща, остеопіти. Механічний біль при остеопорозі найхарактерніший для жінок у постменопаузі (>50 років). Під час лабораторних обстежень не виявляють запальних змін, натомість спостерігаються підвищення рівня остеокальцину, лужної фосфатази, карбокситермінального пропептиду проколагену I типу та зниження кальцію у крові й сечі. Доцільним є проведення денситометрії (Москалець та співавт., 2012).

Знеболення та місце НПЗП

Основними потребами пацієнта із БС є знеболення, покращання структури і функції, безпека для уникнення/зниження ризику ускладнень.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що є частиною першої лінії лікування спондилоартропатій, продемонстрували значне

зменшення ЗБС (ACR, SPARTAN, SAA, 2016). Крім того, НПЗП скорочують тривалість ранкової скутості та збільшують екскурсію грудної клітки.

АС та інші СПА корелюють зі збільшенням ризику коронарних подій у 1,3-2,2 рази (Bremander et al., 2011; Szabo et al., 2011). Однак, враховуючи порівняно молодий вік появи цих захворювань та пов'язаного з ними ЗБС, абсолютний ризик виникнення серцево-судинних хвороб, венозної тромбоемболії або інсульту в цих популяціях є невеликим. Результати клінічного дослідження, в якому вивчали ризики та переваги використання НПЗП у пацієнтів з анкілозивним спондилітом, продемонстрували, що підвищеної вірогідності їхнього розвитку в пацієнтів, що довгостроково приймали НПЗП при АС, не було (Tsai et al., 2015).

Як відомо, за тривалістю дії виділяють НПЗП:

- короткої дії з періодом напіввиведення ($T_{1/2}$ 2-8 год – ібупрофен, кетопрофен, індометацин, вольтарен;
- середньої дії ($T_{1/2}$ = 10-20 год) – напроксен;
- тривалої дії ($T_{1/2}$ = 24 год та більше) – теноксикам.

Зокрема, оксиками мають здатність впливати не лише на активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), але й на фермент, завдяки якому відбувається кінцевий синтез основного медіатора запалення простагландину 2 (ПГЕ-2) – матриксну синтетазу ПГЕ-2. Остання є перспективною мішенню для протизапальної терапії, але розробити для клінічного використання блокатор цього фермента ще не вдалося. Натомість оксиками мають структурну подібність зі сполуками, що можуть зв'язувати матриксну синтетазу ПГЕ-2 і стали основою для створення експериментального препарату PF-9184, який показав властивості селективного інгібітора (Chang et al., 2011; Korotkova, 2014).

Оксидами, на відміну від інших НПЗП, інгібують фермент, що відповідає за створення основного медіатора запалення. Отже, вони демонструють більшу селективність відносно ЦОГ-2 та триваліший протизапальний ефект.

ЦОГ-2 відіграє важливу роль у розвитку й роботі головного мозку, тимусу, нирок та шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Інгібування ЦОГ-2 при застосуванні селективних інгібіторів (коксибів) супроводжується розвитком тяжких побічних ефектів із боку серцево-судинної системи та нирок. Натомість механізм дії оксикамів подібний до інших НПЗП, при цьому відбувається інгібування специфічного ферменту м-ПГЕ-2С1, що попереджає надлишкове утворення основного медіатора запалення ПГЕ-2.

Таким чином, наявність двох механізмів дії в оксикамів зумовлює сприятливий профіль безпеки та, насамперед, низьку частоту небажаних реакцій із боку серцево-судинної системи та нирок при збереженні високої протизапальної ефективності.

Теноксикам: особливості застосування та профіль безпеки

Теноксикам – лікарський засіб, що широко використовується у багатьох країнах світу із 1982 р. Сьогодні на світовому ринку, крім оригінального препарату (Франція), представлено 83 генерики. Станом на 2016 р. теноксикам зареєстрований і застосовується у 14 країнах ЄС.

Традиційний НПЗП теноксикам є неселективним інгібітором ЦОГ, в якому співвідношення інгібувальних концентрацій ЦОГ-2/ЦОГ-1 становить 1,34.

Дослідження ефективності та безпеки препарату **Артросан** (теносікам) при дорсалгії порівняно з мелоксікамом та диклофенаком натрію показали, що інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та вербальною шкалою була меншою у групі Артросану через два тижні та один місяць після початку лікування. Зокрема, за 14 днів від початку терапії виразність болю за ВАШ і вербальною шкалою у групі Артросану становила ($n=30$) 18,3 та 1,4, мелоксікаму ($n=20$) – 26,5 та 1,8, диклофенаку натрію ($n=20$) – 25 та 1,8 відповідно. Через 30 днів після початку лікування інтенсивність болю за вказаними шкалами у групі Артросану

була 10,3 та 0,9, мелоксикаму – 16,5 і 1,5, диклофенаку натрію – 15,5 та 1,4 відповідно.

Таким чином, Артоксан при порівнянні з мелоксикамом і диклофенаком натрію достовірно покращував якість життя і показники життєвельності у пацієнтів із загостренням дорсалгії. Це дозволяє розглядати його як препарат вибору серед НПЗП у даній категорії хворих (Рачин та співавт., 2018).

У межах подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження теноксикам (20 мг) продемонстрував ефективність при двотижневому курсі лікування пацієнтів із БНЧС (n=78). Про це свідчили істотне зменшення болю та поліпшення функції хребта (Schwarzer et al., 1990).

Тож на підставі даних низки досліджень можна дійти висновку, що ін'єкційна і таблетована форми теноксикаму (Артоксану) скорочують терміни лікування при дорсалгіях та сприяють суттєвому регресу больового синдрому, забезпечуючи триваліші періоди ремісії.

Теноксикам добре проникає до синовільної рідини та проходить через захисний вал гранулоцитів у зону запалення. Низька гастротоксичність препарату зумовлена однією з найнижчих доз серед НПЗП (20 мг), невисоким рівнем співвідношення інгібування ЦОГ, особливостями фармакологічної взаємодії, $pH > 5$ і швидкою абсорбцією.

У дослідженні за участю 40 пацієнтів із тендітним ротаторів плеча та/або субакроміальним бурситом ефективність теноскопіки при внутрішньосуглобовому введенні (20 мг, тричі щотижнево) була зіставною із такою метилпреднізолону (40 мг однократно), при цьому ризик побічних ефектів був нижчим (Cift et al., 2015).

На додачу, дослідники виконали порівняння знеболювального ефекту теноксикаму та морфіну при реконструкції передньої хрестоподібної зв'язки колінного суглоба. Міжгрупові показники болю були аналогічними через 30 хв після операції, а потреба у знеболенні – суттєво нижчою у групі теноксикаму порівняно із хворими, що отримували морфін (Guler et al., 2002).

Використання теноксикаму дозволяє суттєво зменшити післяопераційний біль, при цьому введення у колінний суглоб є альтернативою для пацієнтів із факторами ризику з боку ШКТ. Внутрішньосуглобове введення препарату є прийнятним варіантом для осіб із протипоказаннями до системного застосування.

Слід зазначити, що теноксикам є акцептором вільного металю в ділянці запалення та пригнічує металопротеїнази, як-от стромелізин і колагеназа (Erban et al., 2013). До того ж, окрім протибольової, протизапальної та антипіретичної дії, теноксикам володіє імуносупресивною активністю. Тому препарат може бути корисним для профілактики відторгнення при трансплантації органів та автоімунних захворюваннях (Nasim et al., 2018).

Таким чином, перевагами Артоксану є:

- значна знеболювальна та протизапальна активність;
- незначні ризики із боку ШКТ та безпека використання;
- хондропротекторна дія (попередження дегенерації хряща);
- тривалий період напіввиведення (72 год), а відповідно, застосування один раз на добу;
- дві форми випуску (ін'єкційна і таблетована) дають можливість покрової терапії;
- подібна фармакокінетика в пацієнтів молодого та похилого віку (не потрібна корекція дози).

Підготувала **Олександра Демецька**

[illegible]



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

Великі можливості Великого Сартану!



Вальсакор®

валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н

валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг

Вальсакор® НД

валсартан 160 мг, 320 мг/гідрохлортиазид 25 мг

**Перемога в нашому
серці**

Валодіп

амлодіпін 5 мг/ валсартан 80 мг
амлодіпін 5 мг/ валсартан 160 мг
амлодіпін 10 мг/ валсартан 160 мг

Ко-Валодіп



амлодіпін 5 мг/ валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг
амлодіпін 10 мг/ валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 12,5 мг
амлодіпін 10 мг/ валсартан 160 мг/гідрохлортиазид 25 мг

**Вирішальний удар
у боротьбі з АГ****

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Вальсакор

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Післяінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09D A03 Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідає не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестаза; анурія, порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв.), гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** зниження гемоглобіну, зниження гемокрити, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію в сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, порушення заспокоєння, втрата свідомості, головний біль, безсоння, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубину в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астения, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відновлюючи за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не притуплює активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортиазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Відгукається за рецептом лікаря.** Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції з медичного використання препарату. **Виробник:** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenija. Адреса: Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, а/с 42. Тел.: (044)3542668. Факс: (044) 3542667. www.krka.ua.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Валодіп

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату та 160 мг валсартану, або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату та 160 мг валсартану. **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцевих каналів. Код АТС C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпін або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпін, 320 мг валсартан). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпін або валсартан), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відзначені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпін, часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперлікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовивідання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невропатія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану – зниження рівня гемоглобіну, зниження

рівня гемокрити, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenia. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Старонаводницька,13, оф.127, ПС42 Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ко-Валодіп

Склад: діюча речовина: амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, валсартан, гідрохлортиазид: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду, або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпіну бесилату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодіпін і гідрохлортиазид. Код АТС C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодіпін, валсартану і гідрохлортиазиду та які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаза. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м2), анурія, а також перебування на діалізі. Супутнє застосування із засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2). Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Побічні реакції представлені стосовно препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортиазид. І зустрічаються часто (від ≥1/100 до <1/10). З боку метаболізму і живлення – гіпокаліємія, з боку нервової системи – запаморочення, головний біль, з боку судин – артеріальна гіпотензія, з боку травного тракту – диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи – поліакіурія, загальні порушення – слабкість, набряк. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Ко-Валодіп – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Перед терапією препаратом Ко-Валодіп стан пацієнта повинен бути контрольованим незмінними дозами монопрепаратів, які приймають одночасно. Доза Ко-Валодіпу повинна залежати від доз окремих компонентів комбінації, що застосовують на момент зміни препарату. Максимальна рекомендована доза препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортиазид становить 10 мг/320 мг/25 мг. Ко-Валодіп можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в одній і тій же час доби, бажано вранці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Novo mesto, Slovenia. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» м.Київ, Україна, 01015, вул.Старонаводницька,13, оф.127, ПС42 Телефон +38(044)3542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

* у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

**АГ – артеріальна гіпертензія.

Посилання: 1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 August 25]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26 (38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Практичні рекомендації щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Артеріальна гіпертензія (АГ) лишається провідною причиною смерті в усьому світі. Поширеність АГ та її вплив на серцево-судинну (СС) захворюваність і смертність продовжує зростати. Для зменшення глобального тягаря підвищення артеріального тиску (АТ) Міжнародне товариство з артеріальної гіпертензії (ISH) 2020 року розробило практичну настанову щодо лікування АГ у дорослих хворих віком від 18 років. Автори представили рекомендації відповідно до основних (мінімальних) та оптимальних (науково обґрунтованих та підкріплених доказами, відображеними у сучасних настановах) стандартів надання медичної допомоги особам з АГ. Сформульовані положення слугують інструментом для поліпшення ведення пацієнтів з метою зменшення СС-захворюваності та смертності, пов'язаних з АГ. Пропонуємо до вашої уваги короткий огляд документа з акцентом на аспектах модифікації способу життя, фармакотерапії, лікуванні АГ та коморбідних станів тощо.

Лікування пацієнтів з АГ Модифікація способу життя

Модифікація способу життя може запобігти підвищенню АТ або відстрочити його початок, а також знизити СС-ризик у хворих (Pierpoli et al., 2016). Зміни способу життя, що включені до антигіпертензивного лікування першої лінії, можуть посилити ефект терапії.

Корекція способу життя у пацієнтів з АГ передбачають зменшення вживання солі, перегляд режиму харчування, помірне споживання алкоголю, зниження ваги, відмову від куріння, регулярну фізичну активність, уникання стресових ситуацій, застосування додаткових, альтернативних чи традиційних ліків. Також важливим є зменшення впливу негативних чинників довкілля та низьких температур (Cicero et al., 2019; Costa et al., 2018; Solano Lopez, 2018; Roerecke et al., 2017).

Фармакотерапія

За актуальними даними, у світі в середньому менш ніж 50% дорослих пацієнтів з АГ отримують ліки для зниження АТ (Geldsetzer et al., 2019). Рекомендації щодо медикаментозного лікування, які відповідають сучасним міжнародним настановам, відображені на рисунках 1 та 2 (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2018; NICE, 2019).

Оптимальні характеристики лікування препаратами наступні:

1. Лікування має бути науково обґрунтованим щодо попередження захворюваності та смертності.
2. Слід використовувати схему приймання препарату один раз на день, яка забезпечуватиме цілодобовий контроль АТ.
3. Лікування має бути доступним та/або економічно ефективним.
4. Терапія повинна добре переноситися.
5. Застосування лікарських засобів у популяціях пацієнтів, в яких їх призначать, має бути підкріплене доказами клінічної користі.

Основні стандарти лікування АГ передбачають досягнення цільового зниження АТ принаймні на 20/10 мм рт. ст. Оптимальні стандарти терапії у пацієнтів віком <65 років включають досягнення цільового значення АТ <130/80 мм рт. ст. (але >120/70 мм рт. ст.) у разі переносимості препаратів, ≥65 років – менш ніж 140/90 мм рт. ст., проте показники можуть варіювати залежно

від індивідуальних характеристик та комплаєнсу хворого. Ключова мета передбачає досягнення контролю АТ упродовж трьох місяців.

Прихильність до антигіпертензивного лікування

Неналежне дотримання режиму антигіпертензивного лікування впливає на 10-80% пацієнтів з АГ та є одним із основних факторів неоптимального контролю АТ (Tomaszewski et al., 2014; Mazzaglia et al., 2009; Corrao et al., 2011). Незадовільний комплаєнс корелює зі зростанням рівня АТ і є показником поганого прогнозу в осіб з АГ (Gupta et al., 2016, 2017; Wei et al., 2018; Abegaz et al., 2017).

Рекомендації щодо поліпшення прихильності до антигіпертензивної терапії відповідно до основних та оптимальних стандартів

1. Необхідно оцінювати дотримання режиму антигіпертензивного лікування при кожному візиті пацієнта до ескалації доз препаратів.

2. Слід розглянути наступні лікувальні стратегії для покращання комплаєнсу (Conn et al., 2015, 2017; Verma et al., 2018; Gupta et al., 2017; Ruppar et al., 2017; Costa et al., 2015):

- зменшення поліпрагмазії – використання фіксованих комбінацій препаратів в одній таблетці;
- застосування лікарського засобу один раз на добу;
- прихильність до терапії має корелювати з щоденними звичками хворого;
- забезпечення зворотного зв'язку з пацієнтами;
- домашній моніторинг АТ;
- консультування хворих для забезпечення можливості самостійного контролю стану;
- електронні засоби для підвищення комплаєнсу (органайзери, таймери, застосунки у мобільних телефонах, короткі повідомлення-нагадування тощо);
- мультидисциплінарний підхід для поліпшення контролю дотримання режиму терапії.

Рекомендації щодо поліпшення прихильності до антигіпертензивної терапії відповідно до оптимальних стандартів

1. Об'єктивні посередні (перевірка аптечного формуляру хворого, підрахунок таблеток, електронні пристрої для моніторингу) та безпосередні (приймання препаратів за присутності

іншої людини, біохімічне виявлення ліків у сечі чи крові) методи контролю недотримання антигіпертензивного лікування зазвичай є кращими за суб'єктивні (Gupta et al., 2016, 2017).

2. Найефективніші методи контролю комплаєнсу потребують комплексного підходу, що включає консультування, самоконтроль, нагляд тощо.

Коморбідні захворювання та ускладнення АГ

У пацієнтів з АГ можуть спостерігатися супутні патології, які чинять вплив на СС-ризик та стратегії лікування. З віком кількість коморбідностей, зокрема АГ та інших захворювань, зростає.

Поширені супутні стани включають ішемічну хворобу серця (ІХС), інсульт, хронічну хворобу нирок (ХХН), серцеву недостатність (СН), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Рідше зустрічаються ревматичні та психічні патології, які значною мірою недооцінюються у рекомендаціях та часто лікуються пацієнтами самостійно, що може перешкоджати контролю АТ. Часті й нечасті коморбідні стани слід виявляти та лікувати відповідно до наявних доказових даних.

АГ та ІХС

За епідеміологічними даними, існує потужний зв'язок між ІХС та АГ, що включає 25-30% випадків гострого інфаркту міокарда (ІМ) (Yusuf et al., 2004). Для контролю цієї коморбідності рекомендовано модифікацію способу життя, як-то відмова від куріння, належний режим харчування та фізична активність. АТ слід знижувати, якщо показник ≥140/90 мм рт. ст., до цільового <130/80 мм рт. ст. (<140/80 у літніх пацієнтів).

Незалежно від рівня АТ блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), β-блокатори з/без блокаторів кальцевих каналів (БМК) є препаратами першого вибору в осіб з АГ. Гіполіпемічну терапію застосовують для досягнення рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <55 мг/дл (1,4 ммоль/л) (Mach et al., 2020). Також зазвичай рекомендоване регулярне антитромбоцитарне лікування ацетилсаліциловою кислотою (Williams et al., 2018).

АГ та інсульт

АГ є найважливішим фактором ризику ішемічного або геморагічного інсульту (O'Donnell et al., 2010). Завдяки контролю АТ можна запобігти розвитку інсульту. АТ слід знижувати, якщо ≥140/90 мм рт. ст., і прагнути досягти цільового значення <130/80 мм рт. ст. (<140/80 у пацієнтів похилого віку) (Williams et al., 2018).

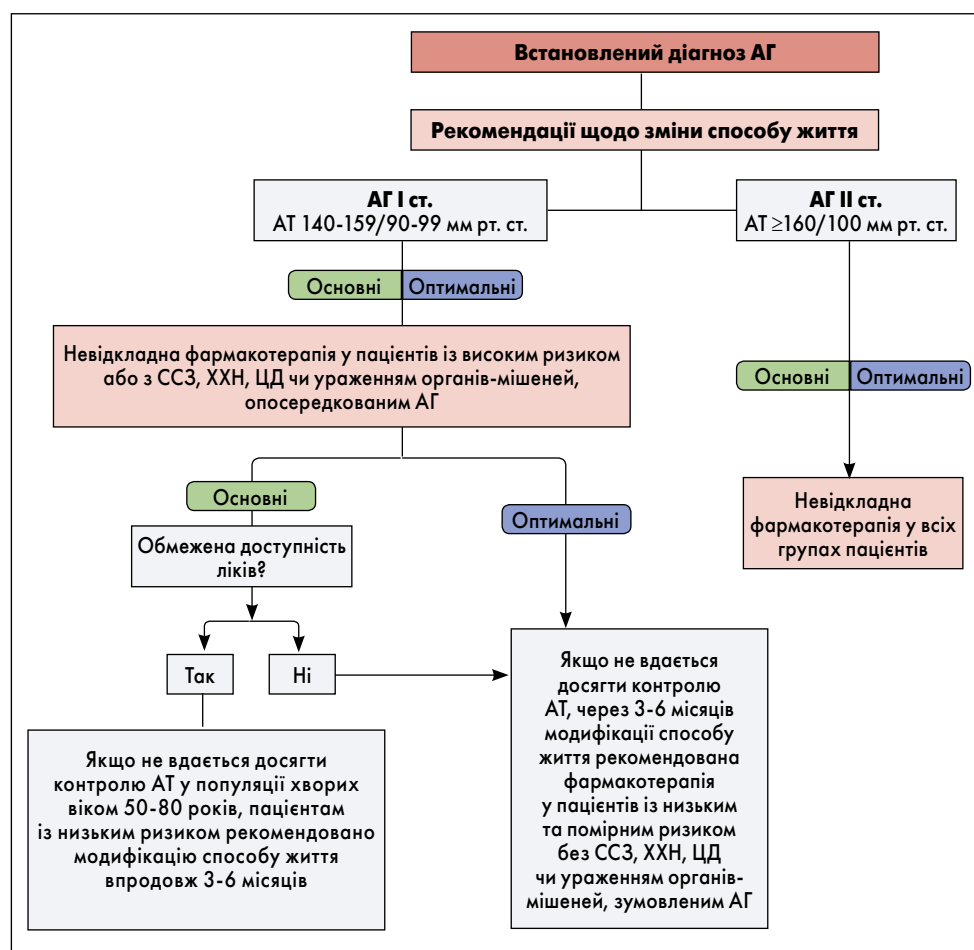


Рис. 1. Рекомендації з фармакологічного лікування пацієнтів з АГ відповідно до основних та оптимальних стандартів

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Блокатори РААС, БКК та діуретики є лікуванням першої лінії. При перенесеному ішемічному інсульті застосування ліпідознижувальних препаратів обов'язкове для досягнення цільового показника ХС ЛПНЩ <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). На додаток, при ішемічному, але не геморагічному інсульті рекомендовано призначати антитромбоцитарну терапію. В осіб після геморагічного інсульту можна розглянути використання антиагрегантів лише за наявності переконливих показань (Williams et al., 2018).

АГ та СН

АГ являє собою фактор ризику розвитку СН зі зниженою (СНзНФВ) та збереженою фракцією викиду (СНзБФВ). У хворих на АГ та СН клінічні наслідки є гіршими, а смертність збільшується (Whelton et al., 2017). Тому в таких пацієнтів рекомендовані зміни способу життя, як-от корекція режиму харчування та збільшення фізичної активності. Лікування АГ зумовлює зниження ризику розвитку СН та пов'язаних із нею госпіталізацій. АТ слід знижувати за наявності показника $\geq 140/90$ мм рт. ст. і прагнути досягти цільового рівня <130/80 мм рт. ст., але >120/70 мм рт. ст.

Блокатори РААС, β -блокатори та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні у пацієнтів зі встановленою СНзНФВ, тоді як для діуретиків докази обмежуються симптоматичним поліпшенням (Williams et al., 2018). БКК призначають у разі поганого контролю АТ. Інгібітор рецептора ангіотензину/неприлізину показаний для лікування СНзНФВ як альтернатива іАПФ чи БРА у пацієнтів з АГ. Таку ж стратегію терапії можна застосувати в осіб із СНзБФВ, навіть якщо оптимальну тактику не визначено (Bohm et al., 2017).

АГ та ХХН

АГ є основним фактором ризику розвитку/прогресування альбумінурії та будь-якої форми ХХН. Зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) асоційоване з резистентною, масковою АГ та підвищенням рівня АТ у нічний час (Drawz et al., 2016). АТ слід знижувати, якщо показник становить $\geq 140/90$ мм рт. ст., до досягнення цільового <130/80 мм рт. ст. (<140/80 у літніх пацієнтів) (Williams et al., 2018).

Інгібітори РААС є препаратами першого вибору, оскільки вони зменшують альбумінурію на додачу до контролю АТ. Також можуть бути додані БКК та діуретики (петльові, якщо рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²). Під час лікування важливо контролювати рШКФ, мікроальбумінурію та електроліти у крові (Williams et al., 2018).

АГ та ХОЗЛ

АГ являє собою найчастішу коморбідність у пацієнтів із ХОЗЛ. АТ слід знижувати, якщо його рівень $\geq 140/90$ мм рт. ст. і прагнути

досягти цільового <130/80 мм рт. ст. (<140/80 мм рт. ст. у пацієнтів похилого віку). Модифікація способу життя (припинення куріння) є обов'язковою. Слід за можливості уникати впливу негативних чинників навколишнього середовища, як-то забруднене повітря (Drawz et al., 2016).

Стратегія лікування має включати блокатор АТ₁-рецепторів ангіотензину (БРА) і БКК та/або діуретик. В окремій групі хворих (з ІХС, СН) можна застосовувати β -блокатори (β_1 -селективні). Необхідно контролювати додаткові фактори вірогідності розвитку СС-подій відповідно до профілю СС-ризик.

АГ та ЦД

У пацієнтів із коморбідними АГ і ЦД слід знижувати АТ, якщо він $\geq 140/90$ мм рт. ст., до цільового рівня <130/80 мм рт. ст. (<140/80 мм рт. ст. у літніх хворих) (ADA, 2017). Лікування передбачає призначення інгібітора РААС і БКК та/або тіазидоподібного діуретика. Статини потрібно застосовувати в межах первинної профілактики, якщо ХС ЛПНЩ >70 мг/дл, або 1,8 ммоль/л (ЦД з ураженням органів-мішеней) чи >100 мг/дл, або 2,6 ммоль/л (неускладнений ЦД). Окрім того, терапія має включати зниження рівня глюкози та ліпідів у крові згідно з чинними рекомендаціями.

АГ, порушення ліпідного обміну й метаболічний синдром

Терапевтичні заходи стосовно зниження АТ мають бути такими, як у загальній популяції хворих, переважно з використанням інгібіторів РААС (БРА, іАПФ) та БКК (Sever et al., 2003). Статини є ліпідознижувальними

препаратами вибору з/без застосування езетимібу та/або інгібітора PCSK9 (за оптимальних умов) (Nordestgaard, 2016). Слід зазначити, що потрібне зниження вмісту тригліцеридів у сироватці крові, якщо показник становить >200 мг/дл (2,3 ммоль/л), особливо в осіб з АГ та ЦД. Можливі додаткові переваги у разі призначення фенофібрату в пацієнтів із низьким рівнем ЛПВЩ / високим рівнем тригліцеридів.

Хворі, які мають супутні АГ та метаболічний синдром, входять до групи високого ризику. Лікування базується на модифікації способу життя, як-то правильне харчування, належна фізична активність, та повинно включати контроль АТ як у загальній популяції пацієнтів, а також додаткових факторів ризику на основі рівня СС-ризик (відповідно до шкали SCORE та/або ASCVD).

АГ та інші супутні стани

Запальні ревматичні захворювання (ревматоїдний, псоріатичний артрит тощо) пов'язані з підвищенням поширеності діагностованої АГ, що погано контролюється. Такі патології призводять до зростання вірогідності розвитку СС-ускладнень, що лише частково корелює з факторами СС-ризик.

Лікувальні заходи щодо зниження АТ мають бути такими, як у загальній популяції хворих, переважно із застосуванням інгібіторів РААС та БКК. Під час терапії слід прагнути зменшити запалення, викликане коморбідними ревматичними хворобами, уникаючи високих доз нестероїдних протизапальних препаратів. Гіполідемічну терапію варто призначати відповідно до профілю СС-ризик

Лікування осіб з АГ та коморбідними станами відповідно до основних та оптимальних стандартів

- Окрім контролю АТ, терапевтична стратегія має включати зміни способу життя, контроль маси тіла та ефективне лікування інших факторів ризику для зниження резидуального СС-ризик (Williams et al., 2018).
- Рівень ХС ЛПНЩ слід знижувати відповідно до профілю ризику (Williams et al., 2018; Mach et al., 2020):
 - >50%, та <70 мг/дл (1,8 ммоль/л) при АГ і ССЗ, ХХН, ЦД або без ССЗ та високого ризику;
 - >50%, та <100 мг/дл (2,6 ммоль/л) у пацієнтів із високим ризиком;
 - <115 мг/дл (3 ммоль/л) у хворих із помірним ризиком.
- Слід знизити вміст глюкози в сироватці натще <126 мг/дл (7 ммоль/л) або глікованого гемоглобіну <7% (53 ммоль/моль) (Williams et al., 2018).
- Слід підтримувати рівень сечової кислоти <6,5 мг/дл (0,387 ммоль/л), у пацієнтів із подагрою – нижчий за 6 мг/дл (0,357 ммоль/л) (Borghesi et al., 2015).
- У хворих на ССЗ доцільно розглянути антитромбоцитарну терапію (лише як вторинну профілактику) (Arnett et al., 2019).

(за шкалою SCORE/ASCVD), враховуючи ефекти біологічних засобів (Agca et al., 2017; Ikdahl et al., 2019).

На додаток, поширеність АГ зростає серед пацієнтів із психічними розладами та, зокрема, депресією (Musselman et al., 1998; Patten et al., 2009). Відповідно до рекомендацій, психосоціальний стрес та основні психічні захворювання підвищують СС-ризик. Депресія пов'язана зі збільшенням СС-захворюваності та смертності, що свідчить про важливість контролю АТ.

Стратегія зниження АТ повинна бути такою, як у загальній популяції хворих, переважно з використанням інгібіторів РААС та діуретиків із меншою частотою фармакологічної взаємодії з антидепресантами. БКК та α -блокатори слід застосовувати обережно у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією. Загалом важливо враховувати ризик взаємодій лікарських засобів, порушення на електрокардіограмі та зміни постурального АТ. Бета-блокатори (не метопролол) варто призначати за наявності тахікардії, пов'язаної з лікуванням (антидепресантами, антипсихотиками) (Siwek et al., 2020). На додачу, необхідно контролювати додаткові фактори ризику відповідно до профілю СС-ризик (за шкалою SCORE/ASCVD).

Ведення пацієнтів із резистентною АГ

Резистентна АГ визначається як офісний АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. у положенні сидячи в пацієнта, який отримував три або більше антигіпертензивні препарати в оптимальних (або максимально переносимих) дозах, включно з діуретиком. При цьому потрібно виключити псевдорезистентність, що може асоціюватися з поганою методикою вимірювання АТ, ефектом білого халату, низьким комплаєнсом.

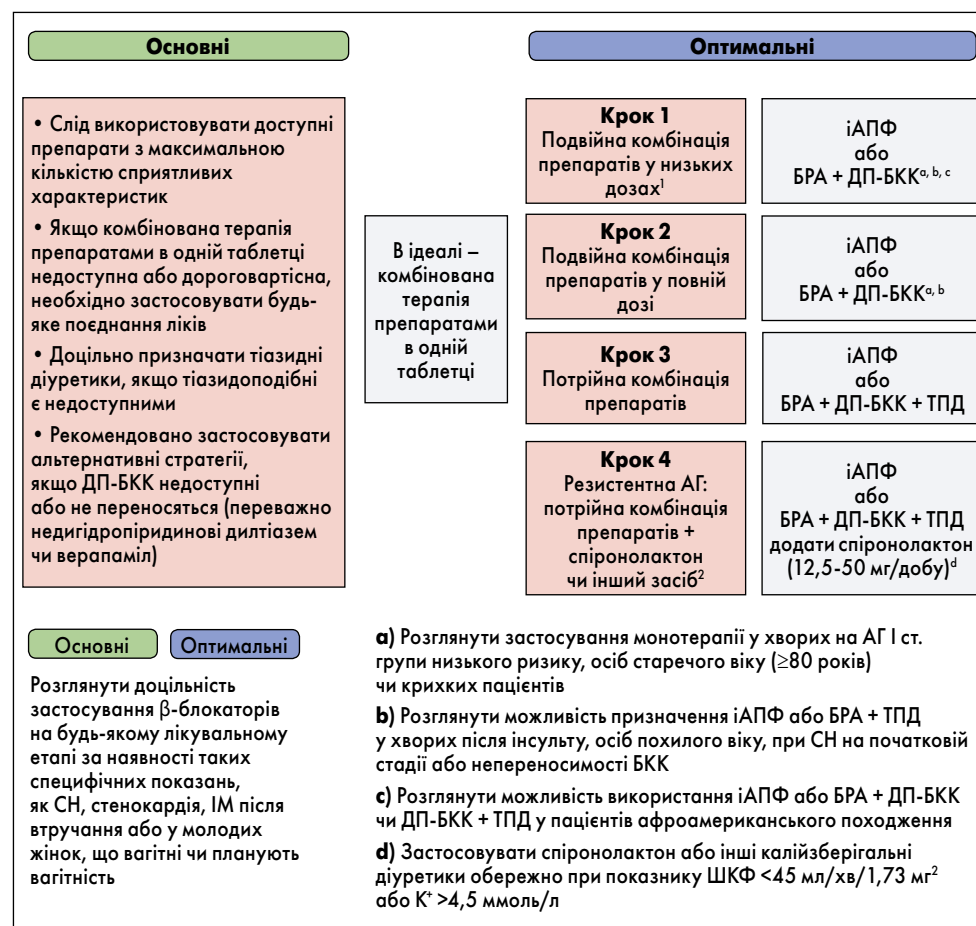


Рис. 2. Фармакологічна стратегія лікування пацієнтів з АГ відповідно до основних та оптимальних стандартів

Примітки: ДП-БКК – дигідропіридинові похідні блокатори кальцієвих каналів, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину, ТПД – тіазидоподібні діуретики, СН – серцева недостатність, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

¹ Низька доза зазвичай передбачає половину від максимальної рекомендованої.

² Альтернативні засоби: амілорид, доксазозин, еплеренон, клонідин або β -блокатор.

Переваги іАПФ та БРА на підставі даних рандомізованих контрольованих досліджень не завжди були застаткованими у різних популяціях пацієнтів. Вибір між двома класами блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи залежить від індивідуальних характеристик хворого, доступності, вартості та переносимості препаратів.

Адаптовано за Williams et al., 2015; Ojji et al., 2019.

Також вона нерідко корелює з неко-ректним вибором антигіпертензивної терапії. Крім того, слід виключити АГ, викликану ліками / психоактивними речовинами (ПАР), і вторинну АГ (Wei et al., 2018).

Резистентна форма становить близько 10% захворюваності на АГ, підвищуючи ризик розвитку ІХС, хронічної СН, інсульту, ниркової недостатності на термінальній стадії та смертності за будь-яких причин (Vongpatanasin, 2014; Ayala et al., 2013). Приблизно 50% пацієнтів із діагнозом резистентної АГ насправді мають псевдорезистентність (Bhatt et al., 2016; de Jager et al., 2018; Nazarzadeh et al., 2019).

Рекомендації відповідно до основних стандартів лікування

1. Якщо пацієнти, які отримували три або більше антигіпертензивні препарати в оптимальних (або максимально переносимих) дозах, включно з діуретиком, мають офісний АТ >140/90 мм рт. ст. у положенні сидячи, спочатку слід виключити причини псевдорезистентності та підвищення АТ, зумовленого ліками/ПАР.

2. За потреби доцільно обстежити хворих на наявність вторинних причин розвитку резистентної АГ.

3. Варто оптимізувати поточну схему лікування, включно з модифікацією способу життя та діуретичної терапії: розглянути можливість застосування максимально переносимих доз препаратів, тіазидоподібних, а не тіазидних діуретиків, та початок приймання петльових діуретиків при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² або переважанні об'ємом (Rossignol et al., 2015).

4. Необхідно додати спіронолактон у низькій дозі як лікування четвертої лінії пацієнтам із рівнем сироваткового калію <4,5 ммоль/л та рШКФ >45 мл/хв/1,73 м² для досягнення цільових показників АТ (Williams et al., 2015, 2018; NICE, 2019). Якщо спіронолактон протипоказаний або не переноситься, альтернативним варіантом можуть бути амilorид, доксазозин, еплеренон, клонідин, β-блокатори або будь-який інший доступний клас антигіпертензивних засобів, який ще не використовувався (Sinnott et al., 2017; Krieger et al., 2018; Brown et al., 2016; Manolis et al., 2019).

Рекомендації відповідно до оптимальних стандартів лікування

Лікування резистентної АГ повинні проводити клініцисти із достатнім досвідом у спеціалізованих медичних центрах. При цьому мають бути доступні відповідні ресурси, необхідні для діагностики та терапії цього стану (Denker et al., 2013).

Терапія осіб із вторинною АГ

Специфічне захворювання чи стан можуть стати причиною розвитку вторинної (симптоматичної) АГ у 5-10% хворих на АГ. Рання діагностика вторинної АГ та ініціювання відповідної терапії дозволяютьвилікувати АГ, покращити контроль АТ чи зменшити

кількість призначених антигіпертензивних препаратів. Найпоширенішими типами вторинної АГ у дорослих є ниркова паренхіматозна, реноваскулярна АГ, первинний альдостеронізм, хронічне апное уві сні, а також АГ, індукована ліками/ПАР, тощо (Funder et al., 2016; Gornik et al., 2019; Rimoldi et al., 2014; Borgel et al., 2010).

Рекомендації відповідно до основних стандартів лікування

1. Необхідно провести обстеження пацієнтів щодо наявності вторинної АГ у таких групах:

- у пацієнтів із ранньою АГ (віком <30 років), зокрема, за відсутності факторів ризику АГ, як-от ожиріння, метаболічний синдром, сімейний анамнез тощо;
- у хворих на резистентну АГ;
- в осіб із раптовим погіршенням контролю АТ;
- за екстрених/невідкладних станів (гіпертонічний криз);
- у пацієнтів із високою імовірністю розвитку вторинної АГ на основі переконливих клінічних доказів.

2. У пацієнтів із резистентною формою перед обстеженням із приводу вторинної АГ зазвичай слід виключити наявність псевдорезистентної та індукованої ліками/ПАР АГ.

3. Базовий скринінг на вторинну АГ повинен включати ретельну оцінку анамнезу, фізикальне обстеження, основний біохімічний аналіз крові (зокрема рівня натрію, калію, рШКФ, тиреотропного гормону) та аналіз сечі за допомогою тесту-смужки.

Рекомендації відповідно до оптимальних стандартів лікування

1. Подальші методи оцінки пацієнтів із приводу вторинної АГ (додаткові біохімічні аналізи / візуалізація тощо) слід ретельно вибирати на основі анамнезу хворих, даних фізикального обстеження та основних клінічних досліджень.

2. У разі підозри на наявність вторинної АГ, необхідно розглянути направлення пацієнта на подальше обстеження та лікування до спеціалізованого центру з відповідними фахівцями та медичними ресурсами.

АГ у вагітних

Ризики для матері під час вагітності включають відшарування плаценти, інсульт, поліорганну недостатність (печінки, нирок), дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. До ризиків для плода відносять затримку внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи, внутрішньоутробну смерть. АГ при вагітності включає такі стани, як раніше наявна АГ, гестаційна АГ, раніше наявна + гестаційна АГ із протеїнурією, преєклампсія, еклампсія, HELLP-синдром (гемоліз, підвищення печінкових ферментів, низький рівень тромбоцитів) (Regitz-Zagrosek et al., 2018; Lowe et al., 2015; Rolnik et al., 2017; Abalos et al., 2014).

Обстеження у вагітних із приводу АГ відповідно до основних стандартів надання медичної допомоги передбачає проведення аналізу сечі, загального аналізу крові, визначення гематокриту,

рівня сироваткового креатиніну, сечової кислоти та тесту на ферменти печінки. Також необхідний аналіз на протеїнурію на ранніх строках та у другій половині вагітності. Терапевтична оцінка щодо наявності АГ у вагітних відповідно до оптимальних стандартів надання медичної допомоги включає ультразвукове дослідження нирок і наднирників, аналіз на вільну форму метанефринів плазми (якщо є клінічні ознаки феохромоцитом), доплерографію маткових артерій.

Фармакотерапія

Медикаментозне лікування за легкої форми АГ у вагітних призначають при стійкому АТ >150/95 мм рт. ст., у разі гестаційної АГ, раніше наявної та супутньої гестаційної АГ — при стійкому АТ >140/90 мм рт. ст., а також за ураження органів-мішеней, опосередкованого АГ (HMOD), на будь-якому етапі вагітності. Терапія першої лінії включає метилдопу, β-блокатори (лабеталол) та дигідропіридинні похідні блокатори кальцієвих каналів (ДП-БМК) (некапсульний ніфедипін, нікардипін).

Протипоказані блокатори РААС (іАПФ, БРА, прямі інгібітори реніну) через несприятливі наслідки для плода та новонародженого. У вагітних із тяжкою формою АГ, у разі систолічного та/або діастолічного АТ >170 і >110 мм рт. ст. показано негайну госпіталізацію, лабеталол внутрішньовенно (альтернатива — нікардипін, есмолол, гідралазин, урапідил), метилдопу перорально або некапсульний ніфедипін, нікардипін. При гіпертонічному кризі для запобігання еклампсії слід додати магній, за набряку легенів потрібна внутрішньовенна інфузія нітрогліцерину. Варто уникати застосування нітропрусиду натрію через небезпеку отруєння плода ціанідом при тривалому лікуванні.

Якщо після пологів АГ зберігається, доцільно призначити будь-який із зазначених препаратів, крім метилдопи (для уникнення післяпологової депресії). Рекомендації відповідно до основних та оптимальних стандартів надання допомоги включають модифікацію способу життя та щорічне контрольне обстеження (АТ, метаболічні фактори).

Лікування пацієнтів із гіпертонічним кризом

Гіпертонічний криз — це суттєве підвищення рівня АТ, що супроводжується гострим HMOD. До можливих органів-мішеней належать сітківка, мозок, серце, великі артерії та нирки (van den Born et al., 2019). Клінічні прояви гіпертонічного кризу включають злякисну АГ, гіпертензивну енцефалопатію, тромботичну мікроангіопатію. Також можуть спостерігатися виразне підвищення АТ, пов'язане з крововиливом у мозок, гострий інсульт, гострий коронарний синдром, кардіогенний набряк легенів, аневризма / розшарування аорти та тяжка преєклампсія, еклампсія. Пацієнти зі значно підвищеним АТ без гострого HMOD не вважаються такими, що мають гіпертонічний криз, і зазвичай можуть отримувати пероральну антигіпертензивну терапію (van den Born et al., 2006).

Гіпертонічний криз потребує швидкого діагностичного обстеження та негайного зниження АТ, щоб уникнути прогресивної органної недостатності. Зазвичай необхідна внутрішньовенна терапія. Вибір антигіпертензивного лікування переважно визначається типом ураження органів.

Невідкладна терапія та особливі клінічні ситуації

Основна мета у пацієнтів із гіпертонічним кризом полягає у контрольованому зниженні АТ до безпечніших рівнів для запобігання або обмеження подальшого гіпертонічного ураження, уникаючи гіпотензії та супутніх ускладнень. На жаль, бракує даних рандомізованих контрольованих випробувань для надання чітких рекомендацій щодо цільових показників АТ та періоду, протягом якого вони мають бути досягнуті. Часові межі та величина зниження АТ значною мірою залежать від клінічного контексту. Наприклад, гострий набряк легенів та розшарування аорти потребують швидкого зниження АТ, тоді як значення, що не перевищують 220/120 мм рт. ст., зазвичай коригуються при гострому ішемічному інсульті протягом певного часу.

Доступність лікарських засобів та досвід застосування окремих препаратів, імовірно, впливатимуть на вибір лікування. Лабеталол і нікардипін переважно безпечні при усіх типах гіпертонічного кризу. Нітрогліцерин та нітропрусид особливо ефективні при гіпертонічному кризі із ураженням серця та аорти.

Якщо є підозра, що інтоксикація симпатоміметиками або ПАР являє собою причину появи гіпертонічного кризу (симпатична гіперреактивність), слід розглянути застосування бензодіазепінів до початку специфічного антигіпертензивного лікування. Фентоламін і клонідин можуть виявитися корисними, якщо потрібна додаткова терапія для зниження АТ. Нікардипін і нітропрусид є альтернативними засобами. У разі розвитку феохромоцитоми варто призначити фентоламін. Бета-блокатори застосовують лише після α-блокаторів, щоб уникнути посилення АГ. Урапідил і нітропрусид — додаткові прийнятні варіанти.

Подальше спостереження

Пацієнти, які перенесли гіпертонічний криз, мають підвищений ризик розвитку кардіоваскулярної та ниркової патології (Amraoui et al., 2014; Gonzalez et al., 2010). Обов'язковими є ретельне обстеження щодо можливих причин та оцінка HMOD для запобігання повторним проявам гіпертонічного кризу. Крім того, коригування та спрощення антигіпертензивної терапії в поєднанні з порадами щодо зміни способу життя допоможе покращити комплаєнс та довготривалий контроль АТ. Також рекомендоване регулярне й часте спостереження (щомісяця) до досягнення цільового АТ та, в ідеалі, регресу HMOD.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.ahajournals.org



Роксера®

розувастатин

таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



Доведена ефективність,
унікальні дози,
доступна ціна^{1,2}



Нестримна сила

10

РОКІВ

КЛІНІЧНОГО
ДОСВІДУ³



Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину в пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай, слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівня HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія.

Посилання: 1. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62-71. 2. Інформаційно-аналітична база Системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармексплорер» ТОВ «Проксима Пісерч», 2019. 3. Sorvasta (rosuvastatin, 5 mg) Marketing Authorisation No:5363-I-1464/10, Sorvasta (rosuvastatin, 10 mg) Marketing Authorisation No:5363-I-1466/10, Sorvasta (rosuvastatin, 20 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1468/10, Sorvasta (rosuvastatin, 40 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1470/10, Slovenia.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

2020-0036674

Е.А. Коваль, д. мед. н., профессор, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

10 фактов о розувастатине для принятия клинического решения

Около 20 лет назад клиницисты впервые столкнулись с новым препаратом группы статинов розувастатином (РЗВ). Тогда многие недоумевали и полагали, что вопросы интенсивной, хорошо переносимой и высокоэффективной статинотерапии ишемической болезни сердца (ИБС), остро коронарного синдрома (ОКС), комбинированных дислипидемий решены благодаря аторвастатину – мощному препарату с приемлемым профилем безопасности. Это справедливо во многом и поныне. Однако первые же сравнения показали: «их лица хоть и схожи, но различны выражения».

Так, в одном из первых исследований STELLAR у лиц с метаболическим синдромом в группе РЗВ, помимо значимого уменьшения содержания холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), было установлено дозозависимое увеличение ХС ЛПВП как фактора снижения риска (Jones et al., 2003). Затем в масштабном исследовании JUPITER по первичной профилактике ИБС у пациентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенной концентрацией С-реактивного белка (СРБ) впервые наблюдалось снижение общей смертности на 20% в группе РЗВ по сравнению с плацебо (Ridker et al., 2012). В испытании ASTEROID изучали развитие атеросклеротических бляшек с помощью тогда еще нового прямого внутрисосудистого ультразвукового исследования IVUS. Было установлено, что постоянный прием РЗВ вызывал стабилизацию, а также приводил к регрессии атеросклеротического процесса в коронарных сосудах (Nissen et al., 2006).

Однако, несмотря на вышеперечисленные позитивные характеристики, в течение 10 лет РЗВ был доступен только в оригинальной форме, что делало его применение крайне узким, а длительное многолетнее использование – единичным. Потребность в качественном генерическом препарате РЗВ стала жизненно важной.

Такова прелебда истории применения данного средства, поскольку первый качественный генерик РЗВ Роксера появился в украинской клинической практике 10 лет назад. Рассмотрим факты о РЗВ в целом и Роксере в частности, сопутствовавшие появлению препарата и успеху в международном масштабе, а также аргументы, являющиеся основанием для начала и продолжения терапии сегодня.

Расширение показаний

Факт 1: РЗВ в неотложной и плановой инвазивной кардиологии – улучшение клинических исходов

Важна не только доза препарата, но также оперативность и время назначения. Показательным в этом смысле является исследование ROLOCO при участии 290 пациентов (Ucar et al., 2013). Также стоит отметить работу E. de Souza et al. (2017), где базисная нагрузка РЗВ была приравнена по эффективности к двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), которую применяют при проведении чрескожного коронарного вмешательства. Около 500 больных в целом получили нагрузочную дозу (40 мг) РЗВ в сравнении с плацебо перипроцедурно. При сопоставимой клинической тяжести в группах использование РЗВ ассоциировалось с нормализацией не только концентрации СРБ, но и протромботических интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-1, ингибитора активации плазминогена (р=0,004) и растворимой формы фактора некроза опухоли (Larsen et al., 2019). Это привело к достоверному снижению частоты перипроцедурных инфарктов миокарда (ИМ), годовичного уровня неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС), частоты рестенозов после стентирования, уменьшению количества повторных реваскуляризаций.

В исследовании YELLOW к успеху привела консервативная терапия РЗВ гемодинамически значимых стенозов (фракционный резерв кровотока <08) (Kini et al., 2013). Данные IVUS (Li et al., 2015) показали, что в основе эффекта лежат снижение темпа прогрессирования атеросклеротического процесса и стабилизация структуры бляшки, включая способность РЗВ стабилизировать *vasa vasorum*. Кроме того, группа ученых IBIS-4 в ходе серийных IVUS-исследований показала, что этот эффект распространяется на стабилизацию и регресс коронарного атеросклероза во всем коронарном русле после перенесенного ИМ с элевацией сегмента ST (Raber et al., 2015). Национальный регистр острого ИМ (FAST-MI) в 2019 г. добавил аргументы, согласно которым положительное влияние терапии РЗВ выходит за рамки годовичного, сохраняясь на протяжении пяти лет после ИМ.

Факт 2: нефропротекция

Победой в данном направлении следует считать доказательства клинически значимой нефропротекции в ситуациях инвазивных процедур с применением контраста. В исследовании PRATO более 500 больных ОКС перед ЧКВ получали нагрузочную дозу РЗВ 40 мг с последующим переходом на 20 мг/сут либо лечились без таковой (Leoncini et al., 2014). Острое повреждение почек и контраст-индуцированная нефропатия развивались значительно реже (р=0,003) у пациентов на нагрузочной дозе РЗВ. Также у больных наблюдалось достоверное снижение НССС и ренальных событий, частоты смерти и нефатального ИМ в течение шести месяцев. Эти данные легли в основу соответствующих разделов последних рекомендаций по реваскуляризации миокарда, изменив общую клиническую практику.

Факт 3: предотвращение тромбозов независимо от этиологии

Этот факт стал неожиданным еще для исследователей JUPITER в 2004 г., когда применение 20 мг РЗВ у лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенным СРБ достоверно (р=0,007) уменьшило

число тромбозмболий на 43%, так и не найдя полноценного объяснения. Спустя 10 лет в ходе рандомизированного исследования с помощью современных высокотехнологичных цитофлуориметрических методов было выявлено, что РЗВ препятствует образованию тромболейкоцитарных агрегатов, разобщая тем самым тромбоз и воспаление (Sexton et al., 2015, 2019).

Далее последовала публикация крупного метаанализа Kunutsor et al. (2017), включавшего 13 когортных исследований (n=3 148 259) и 21 плацебо-контролируемое испытание (n=118 464). Было показано, что, помимо отмеченного ранее позитивного влияния на артериальный тромбоз под влиянием статинотерапии, наблюдалось уменьшение количества случаев венозного тромбозмболизма до 25%. При этом авторы отметили значительную разницу в эффекте между статинами с максимальным снижением риска под действием РЗВ (р=0,015). В 2018 г. Biderman et al. выявили еще один механизм: достоверное позитивное действие РЗВ на VIII фактор свертывания крови у больных венозной тромбозмболией. В связи с этим факт снижения частоты фибрилляции предсердий и ее осложнений у больных, получающих терапию РЗВ, уже не столь удивляет.

Факт 4: применение препарата у детей от шести лет с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией

Возможность применения статинов в этом контексте считается малоперспективной, учитывая патогенез заболевания, а также появление ингибиторов PCSK-9. Однако последняя группа препаратов пока остается очень дорогой даже для передовых индустриальных стран. С другой стороны, именно РЗВ доказал свою эффективность в этой редкой, но тяжелой группе пациентов с очень ранним развитием НССС. Так, в рамках исследования HYDRA успешно применяли 20 мг РЗВ в составе моно- и комплексной гиплипидемической терапии с эзетимибом и аферезом (Stein et al., 2017).

Факт 5: РЗВ и пандемия COVID-19

Известно, что статины усиливают иммунный ответ, в том числе клеточный противовирусный, активируя презентацию антигена (Kwack, 2000). Длительное использование статинов после окончания рандомизированного исследования ASCOT-LLA (в среднем 11,5 лет) снижало сезонную заболеваемость ОРВИ и частоту осложнений пневмониями (Sever et al., 2008). Как упоминалось выше, РЗВ способен значительно подавлять выработку компонентов «цитокинового шторма»: ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ. Ранее в Сьерра-Леоне были получены позитивные результаты эмпирической терапии лихорадки Эбола, в том числе статинами в составе комплексного лечения (Fedson et al., 2015), а также при MERS коронавирусной инфекции. Уже сегодня во время пандемии COVID-19 в США было проведено два небольших исследования, которые показали, что продолжение статинотерапии у больных ССЗ ассоциировано с положительными исходами и более редким переводом на искусственную вентиляцию легких.

И на солнце есть пятна: факты, требующие осмысления

Факт 6: РЗВ и сахарный диабет

Неприятным открытием стала связь действия РЗВ с повышением частоты роста уровня HbA_{1c} и новых случаев сахарного диабета (СД). Как оказалось, это присуще всем мощным статинам. Но число предотвращенных и тяжелых осложнений при уменьшении ХС ЛПНП на 1 ммоль/л составляет 22%, тогда как увеличение доли новых случаев СД – 9%. С учетом этого факта в международных рекомендациях указывается на отсутствие альтернативы ранней и мощной статинотерапии, в том числе РЗВ, у пациентов с ССЗ и высоким риском их развития. Также, по последним данным, даже снижая чувствительность к инсулину, РЗВ параллельно подавляет экспрессию рецепторов к конечным продуктам гликирования (RAGEs), что имеет дополнительное независимое прогностическое значение у больных ССЗ, в том числе СД (Koh, 2017).

Факт 7: РЗВ и сердечная недостаточность

После публикации данных исследования CORONA долго не утихали дискуссии по поводу применения у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) статинов в целом и РЗВ в частности (Rogers et al., 2013). Результатом стало решение продолжить прием статинов у больных ишемической ХСН, особенно перенесших острые коронарные события и имеющих атерогенную дислипидемию. Также было установлено, что терапия РЗВ снижала риск повторных госпитализаций на 15–20% (McMurray et al., 2014).

Важные факты непосредственно о Роксере

Факт 8: успешное собственное клиническое исследование

Появление первого генерического европейского РЗВ изменило повседневную клиническую практику, сделав возможным



Е.А. Коваль

его применение у большого числа пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Памятуя о том, что лучше один раз самим увидеть, я и мои коллеги тут же начали собственное одноцентровое клиническое исследование по оценке интенсивности гиполлипидемического эффекта и переносимости Роксера. У 130 последовательно поступавших больных ОКС были определены основные показатели липидограммы. После изучения исходных данных пациентов врачи на свое усмотрение назначали им различный режим лечения Роксерой в доступных тогда дозировках 10 и 20 мг.

Уже через месяц приема была отмечена высокая безопасность препарата (не выявлено ни одного клинически значимого неблагоприятного явления, требовавшего отмены терапии), а также значительная эффективность, несмотря на проявленную к новому лекарственному средству осторожность и частое использование низкой дозы. Средняя суточная доза Роксера составила всего 11,5±3,6 мг. Однако даже ее применение позволило снизить уровень ХС ЛПНП с исходного среднего 2,5 ммоль/л до среднего целевого показателя 1,8 ммоль/л, что в то время было достаточно радикальным подходом к лечению.

Факт 9: клиническое исследование ROSU-PATH и уникальные дозировки РЗВ

Как показала собственная практика, а также наблюдения других врачей, для быстрого снижения уровня ХС ЛПНП до целевого у подавляющего большинства пациентов необходимы как более высокие начальные дозы, так и более быстрое титрование. Эти вопросы были блестяще разрешены в многоцентровом международном клиническом исследовании ROSU-PATH при участии 472 пациентов из семи стран (Smrekar, 2014). Авторы сравнивали эффективность и безопасность двух схем титрования дозы РЗВ: стандартной: 10 мг → 20 мг → 40 мг и альтернативной: 15 мг → 30 мг → 40 мг.

Альтернативная схема с использованием Роксера 15 и 30 мг позволила более быстро и эффективно достичь целевых уровней ХС ЛПНП (59 vs 50% через четыре недели и 73 vs 62% через 12 недель) при одинаковой безопасности (частота возникновения побочных явлений составила <2%). При этом частота достижения целевого уровня липидов была сопоставимой в группе Роксера у больных умеренного и высокого риска, а также перенесших ЧКВ, в первичной и вторичной профилактике.

При анализе эффективности в подгруппах оказалось, что применение стартовой дозы Роксера 15 мг позволило снизить ХС ЛПНП на 50% и привело к более эффективному достижению целевых уровней в сравнении с дозой 10 мг (81 vs 67%). Поэтому дозировку Роксера 15 мг можно рассматривать как оптимальную стартовую дозу, обеспечивающую достижение одной из целей лечения для пациентов групп высокого и очень высокого риска – снижения ХС ЛПНП на 50%.

Использование субмаксимальной дозы Роксера 30 мг открывает новые перспективы для пациентов, нуждающихся в высокоинтенсивной терапии статинами, поскольку дает возможность получить выраженное снижение ХС ЛПНП и избежать назначения максимальной дозы РЗВ 40 мг.

Факт 10: полипилл на основе РЗВ

Несмотря на максимальный позитивный эффект статинов на выживание лиц с ССЗ в сравнении с другими классами препаратов, широкому их применению препятствуют психологические барьеры, терапевтическая инертность, отсутствие видимых и понятных больному быстрых изменений клинических симптомов во время лечения. Поскольку «холестерин не болит», а пациенты не ощущают действия статина, они часто прекращают терапию. Преодолеть эту проблему помогут новые комбинированные препараты, так называемые полипилл, содержащие статин и антигипертензивный компонент в одной таблетке. Примером является Валарокс – комбинация розувастатина и валсартана, востребованная во всех отношениях и отлично переносимая пациентами. Благодаря сочетанию статина с антигипертензивным компонентом, большой будет «видеть» снижение артериального давления и ощущать связанное с этим улучшение самочувствия, что улучшит приверженность лечению статином.

В заключение стоит отметить, что накопленные многочисленные аргументы убедительно доказывают, что 10-летний путь, который проделал европейский препарат розувастатин с клинически доказанной эффективностью и уникальным спектром дозировок Роксера – это путь верных решений и оптимальной клинической терапии.

Список литературы находится в редакции



Доведений, тривалий та рівномірний контроль АТ 24 години на добу¹

Телміста® 24

телмісартан

Таблетки по 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг

Телміста® HD 24

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 80 мг/25 мг



Перша європейська комбінація телмісартана з амлодипіном для контролю АТ 24 години на добу та максимального захисту!²

Телдіпін®

телмісартан/амлодипін



Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телміста

Склад: **Телміста:** 1 таблетка містить 20 мг або 40 мг, або 80 мг телмісартану; **Телміста Н:** 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; **Телміста HD:** 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма. Таблетки.** Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТС C09C A07. **Показання. Гіпертензія.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Попередження серцево-судинних захворювань. Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з: маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A07. Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Гіперчутливість до інших похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазид – речовина, похідна сульфонамідів). Вагітність та планування вагітності (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Холестатичні та біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкаліємія. Годування груддю. Симптомна гіперурикемія (подагра). Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічна реакцією, що спостерігалась часто, було запаморочення. Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі в поодиноких випадках (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), а також спостерігалась гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчка, гіперчутливість, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривога, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, сухість у роті, метеоризм, астения, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судоми м'язів, міальгія, підвищення креатиніну в крові. **Спосіб застосування.** Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдіпін

Склад: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або 40 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату). **Лікарська форма. Таблетки.** **Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину-II, комбінації. Телмісартан та амлодипін. Код АТС C09D B04. **Показання.** Препарат Телдіпін показаний як замісна терапія для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувалися телмісартаном та амлодипіном, що призначалися одночасно в тій самій дозі, як і в комбінації. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжка артеріальна гіпотензія. Шок (у тому числі кардіогенний). Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, через тяжкий аортальний стеноз). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Одночасне застосування препарату Телдіпін з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м2). **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції – запаморочення та периферичний набряк. Рідко може виникнути повна втрата свідомості (менше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів). Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, почервоніння. Сонливість, мігрень, головний біль, парестезія. Вертиго. Брадикардія, відчуття серцебиття. Кашель. Біль у животі, діарея, нудота. Свербіж. Артралгія, м'язові спазми (судоми в ногах), міальгія. Ерекільна дисфункція. Підвищення рівня печінкових ензимів. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку. Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телдіпін невеликою кількістю рідини. **Категорія відпуску.** За рецептом

Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Адреса: Шмар'єшка cesta 6, 8501 Novo mesto, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13

www.krka.ua

1.Parati G, Schumacher H, Bilo G et al. Evaluating 24-h antihypertensive efficacy by the smoothness index: a meta-analysis of an ambulatory blood pressure monitoring database. Journal of Hypertension 2010; 28:2177–83; Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan–amlodipine monotherapy and combination. Hypertension Research 2014; 37: 187–193; Rus I. Final report. Post-authorization safety and efficacy study with Telmisartan (Tolura®) and the fixed-dose combination of telmisartan and hydrochlorothiazide (Tolucombi®) in patients with essential arterial hypertension (TANDEM). Data on file, Krka d. d., Novo mesto, Slovenia, 2016. 2. Pharmstandart UA 1-6 2020; <http://www.drlez.com.ua>; Інструкція МОЗ України з медичного застосування препарату Телдіпін КРКА Словенія

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67; e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші інновації та досвід –
запорука ефективних
та безпечних препаратів
найвищої якості.

Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет: оптимальна стратегія лікування з погляду кардіолога та ендокринолога

Завдяки співпраці ендокринологів та кардіологів, госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань (ССЗ), пов'язана з ними летальність, а також смерть від будь-яких причин знижуються в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Однак ССЗ і смертність через дані хвороби в осіб із ЦД лишаються значно вищими, ніж у загальній популяції. Справа в тому, що ЦД – найбільш коморбідна патологія, при цьому провідні позиції серед супутніх захворювань займає артеріальна гіпертензія (АГ). Стратегію лікування пацієнтів з АГ та ЦД було розглянуто в межах клінічної школи «Артеріальна гіпертензія – коморбідність та супутні стани», що відбулася онлайн 9 липня 2020 року.



Керівниця відділу діабетології Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Любов Костянтинівна Соколова зазначила, що близько 40-80% хворих на ЦД мають АГ, при цьому ЦД удвічі підвищує ризик розвитку АГ. Органами-мішенями в пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу є (Chokshi, 2013):

- нирки – мікросудинні ускладнення становлять >70% випадків термінальної стадії хронічної хвороби нирок (ХХН) та пов'язані з АГ або ЦД;
- сітківка ока – зростає ризик ретинопатії;
- периферичні судини – збільшення ризику пропорційно тяжкості АГ, при цьому ЦД підвищує вірогідність АГ у 2-4 рази;
- серце – утримчу зростає ризик ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, удвічі – гіпертрофії лівого шлуночка;
- мозок – у два рази збільшується ризик інсульту.

Якщо у країнах Європи кількість пацієнтів із ЦД та АГ становить 71%, то в Україні таких хворих близько 89%. При цьому в 9 із 10 пацієнтів, що мають ЦД 2-го типу, артеріальний тиск (АТ) не контролюється (Маньковський, 2011).

В осіб із ЦД 2-го типу та АГ вищі показники АТ, які складніше нормалізувати. За результатами програми СТАТУС, моделі дослідження ADVANCE (n=10 000), середній рівень АТ в українських пацієнтів з АГ без ЦД становив 154,6/92 мм рт. ст., а у хворих на АГ та ЦД 2-го типу – 162/95 мм рт. ст. (Сіренко та співавт., 2013). Близько 10% пацієнтів мають систолічний АТ (САТ) >180 мм рт. ст. При цьому комбінацію із більш ніж трьох препаратів приймали 39% хворих, двох препаратів – 35%, монотерапію – 18%, не лікувалися медикаментозно – 8%.

За словами спікерки, патогенез АГ при ЦД має певні особливості, де ключовою рисою є рівень інсуліну. Тому, обираючи антигіпертензивний засіб, потрібно думати про те, що пацієнт з ЦД у поєднанні з АГ є інсулінорезистентним. Отже, цей препарат має бути метаболічно нейтральним або навіть знижувати рівень інсуліну поза своїм гіпертензивним ефектом.

Американська діабетична асоціація (ADA) 2020 р. випустила оновлену версію «Стандартів медичної допомоги при цукровому діабеті», де вказано цільовий рівень АТ 140/90 мм рт. ст. Проте зауважується, що більшість хворих повинні мати АТ <130/80 мм рт. ст. (особи без надмірного навантаження ліками, молоді пацієнти з альбумінурією та/або АГ + фактори ризику атеросклерозу).

Стосовно рекомендацій із лікування ЦД у пацієнтів з підтвердженою АГ, можливість призначення відповідної фармакотерапії на додаток до модифікації способу життя необхідно розглядати незабаром після встановлення діагнозу АГ. При АТ <160/100 мм рт. ст. у хворих на ЦД рекомендовано стартувати з одного препарату – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА), при АТ >160/100 мм рт. ст. – із двох ліків (ADA, 2019).

Як відомо, іАПФ та БРА мають ряд відмінностей. Зокрема, для БРА характерними є повне блокування негативної дії ангіотензину II, відсутність впливу на брадікінін-калікреїн-кінінову систему, незначна кількість побічних ефектів, порівняна із плацебо; до того ж, антигіпертензивна дія лишається майже у повному об'ємі. Натомість іАПФ притаманна неповна блокада синтезу ангіотензину II, одночасне його зниження, порушення деградації брадікініну (зростання синтезу простагліну та оксиду азоту), поява кашлю у 10-35%, а також зникнення антигіпертензивного ефекту.

Своєю чергою перевагами специфічного антагоністу рецепторів ангіотензину II телмісартану є:

- висока афінність до АТ₁-рецепторів і низький ступінь дисоціації;
- найкоротший час досягнення максимальної пікової концентрації серед усіх сартанів (0,5-1 год);
- найтриваліший період напіввиведення у класі (24 год)
- рекордний об'єм розподілу в організмі (500 л);
- печінковий шлях метаболізму (99%);
- відсутність впливу на цитохром P450.

Антагонізм до АТ₁-рецепторів сприяє зниженню АТ, відновленню реагування та поліпшенню чутливості тканин до інсуліну. Це призводить до покращення обміну глюкози та зниження тригліцеридів, зумовлюючи вплив на метаболічний синдром для захисту серцево-судинної системи (ССС).

Активність РРАУ-рецепторів забезпечує зворотний транспорт у печінку холестерину (ХС) та його абсорбцію, знижує рівень загального ХС та ХС ліпопротеїнів низької щільності у крові, що також сприяє захисту СССР (Bergsma et al., 1992).

Як відомо, СС-захист починається з ефективного 24-годинного контролю АТ. Телмісартан забезпечує потужну і тривалу гіпотензивну дію у критичні ранкові години, коли СС-ризик є найвищим (Lacourciere et al., 1998).

У проспективному рандомізованому дослідженні PRISMA I проводили оцінку безпеки та ефективності телмісартану порівняно з раміприлом за допомогою амбулаторного моніторингу АТ (n=801). Було встановлено, що телмісартан значно ефективніший за раміприл у зниженні АТ протягом 24-годинного інтервалу дозування, особливо впродовж останніх шести годин, коли пацієнти мають найбільший ризик розвитку церебро- та кардіоваскулярних подій. Обидва препарати добре переносилися, однак раміприл асоціювався з вищою частотою кашлю (Williams et al., 2006).

У пацієнтів із діабетичною нефропатією зниження АТ та зменшення протеїнурії більш ніж на 30% корелює з повільнішим прогресуванням ниркової недостатності. В подвійному сліпому проспективному дослідженні AMADRO порівнювали два різних БРА у 860 пацієнтів із ЦД 2-го типу, рівень АТ в яких перевищував 130/80 мм рт. ст., коефіцієнт креатиніну становив ≥700 мг/г. Пацієнтів рандомізували у групи телмісартану – високоліпофільного засобу із тривалим періодом напіввиведення або лозартану, що має низьку ліпофільність та короткий період напіввиведення. Було виявлено, що телмісартан має переваги перед лозартаном у зменшенні протеїнурії та альбумінурії в пацієнтів з АГ та діабетичною нефропатією, хоча обидва препарати приблизно однаково знижували АТ (Bakris et al., 2008).

Фіксована комбінація телмісартану та гідрохлортиазиду (ГХТД) знижує САТ значно ефективніше, ніж монотерапія кожним із цих препаратів (Gill et al., 2001). При цьому перевага застосування ГХТД із точки зору зниження небажаних СС-подій перевищує ризик погіршення контролю рівня глюкози при ЦД 2-го типу.

Таким чином, на думку Л.К. Соколової, до безумовних переваг використання телмісартану можна віднести виразний антигіпертензивний ефект та його максимально швидкий розвиток. Приймання препарату один раз/добу дозволяє контролювати АТ протягом 24 год із відсутністю коливань АТ навіть у найнебезпечніші передранкові години. Телмісартан має значущий органопроєктивну дію, він безпечний для пацієнтів із нирковою патологією та характеризується мінімальною лікарською взаємодією.

Телміста – телмісартан із доведеною терапевтичною еквівалентністю оригінальному телмісартану (Maksimov, Dralova, 2017).



Керівниця відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко наголосила, що ризик СС-смерті у хворих на ЦД вищий, ніж у пацієнтів без ЦД при однаковому рівні АТ (Bohm et al., 2019). В осіб із ЦД антигіпертензивна фармакотерапія рекомендована при офісному АТ ≥140/90 мм рт. ст. (І, А). При цьому пацієнтам з АГ та ЦД рекомендоване індивідуалізоване лікування. Цільовий САТ становить 130 мм рт. ст. та <130 мм рт. ст., якщо добре переноситься, але не <120 мм рт. ст. У хворих старших вікових груп (>65 років) цільовий САТ є 130-139 мм рт. ст. (І, А). Своєю чергою рекомендований цільовий діастолічний АТ (ДАТ) становить <80 мм рт. ст., але не <70 мм рт. ст. (І, С). САТ <130 мм рт. ст. може бути розглянутий у пацієнтів з особливо високим ризиком цереброваскулярних захворювань, таких як перенесений мозковий інсульт (ІІ, С) (Cosentino et al., 2019).

Як зазначила лекторка, стратегія ведення осіб із неускладненою АГ полягає в ініціації лікування подвійною фіксованою комбінацією (в 1 таблетці) іАПФ або БРА + блокатори кальцієвих каналів (ББК) або діуретик (тіазидний чи тіазидоподібний). Монотерапія може бути призначена при низькому ризикі СС-подій та АГ І ступеня або пацієнтам ≥80 років чи астенічним пацієнтам. За неефективності рекомендована фіксована потрійна комбінація (в 1 таблетці) іАПФ або БРА + ББК + діуретик (тіазидний чи тіазидоподібний).

При резистентній АГ призначають потрійну комбінацію + спіронолактон (25, 50 мг) або інший препарат (інший діуретик, α-/β-блокатор) у вигляді двох таблеток. При цьому слід розглянути можливість направлення пацієнта до спеціалізованого центру для подальшого обстеження. Зазначений алгоритм також підходить для осіб з АГ та гіпертензивним ураженням органів-мішеней, цереброваскулярних патологіями, ЦД або захворюванням периферичних артерій (ESC/ESH, 2018).

Щодо медикаментозної терапії за одночасної наявності АГ та ЦД, таким пацієнтам рекомендовані блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) іАПФ або БРА, особливо

за наявності мікроальбумінурії, протеїнурії або гіпертрофії лівого шлуночка (І, А). Розпочинати терапію рекомендовано з комбінації блокатора РААС із ББК або тіазидним/тіазидоподібним діуретиком (І, А).

У пацієнтів із предіабетом перевагу потрібно надавати блокаторам РААС перед β-блокаторами і діуретиками для зниження ризику розвитку ЦД (Іа, А). Також слід враховувати вплив на АТ агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) (Іа, С) (Cosentino et al., 2019).

Основні класи антигіпертензивних препаратів, що лежать в основі лікування АГ, обрані як базові на основі доведеної здатності знижувати АТ, результатів плацебо-контрольованих досліджень щодо зменшення ризику розвитку ССЗ, свідчень про їхній зівставний вплив на СС-захворюваність та смертність. Було зроблено висновок, що їхній вплив на СС-прогноз у більшості пацієнтів залежить від зниження АТ (ESH/ESC, 2018).

Таким чином, як вважає Лариса Анатоліївна, лікування має ґрунтуватися на доказових даних стосовно захворюваності/запобігання смертності. При цьому слід використовувати препарати з режимом приймання один раз на добу, які забезпечують цілодобовий контроль АТ (Unger et al., 2020). Із цього приводу варто зазначити, що 70% хворих на АГ та ЦД мають порушення добового ритму АТ (22% із них – нічну АГ, 47% – недостатнє зниження АТ уночі) (Moya et al., 2013). Водночас відомо, що ранкова АГ асоційована з погіршенням прогнозу в пацієнтів із ЦД (Kamoi et al., 2002).

Якщо розглядати препарати групи БРА, то порівняно з епросартаном, лозартаном, валсартаном, кандесартаном, олмесартаном, ірбесартаном тільки телмісартан має період напіввиведення 24 год (McInnes, 2008).

Результати великого дослідження амбулаторного моніторингу АТ у пацієнтів похилого віку з систолічною АГ показали, що антигіпертензивна ефективність комбінації препаратів телмісартан + ГХТД була вищою за таку при застосуванні амлодипіну та ГХТД щодо зниження САТ протягом 24-годинного періоду та в останні шість годин, а також уранці, вдень та вночі (Neldam, Edwards, 2004).

Якщо продовжувати обговорювати оптимальні критерії антигіпертензивних препаратів, лікування має бути доступним та/або економічно ефективним щодо інших препаратів (Unger et al., 2020). Слід зазначити, що генеричні антигіпертензивні засоби є економічно ефективними у пацієнтів різних груп ризику незалежно від класу препарату (БРА, іАПФ, діуретики тощо) (Wislaft et al., 2012).

Також призначена терапія має добре переноситися. Порівняно з іншими антигіпертензивними засобами саме БРА та їхня комбінація з діуретиками характеризуються кращою переносимістю, що визначено за частотою відмови від терапії (Mancia et al., 2011). Своєю чергою телмісартан відрізняється меншою кількістю побічних явищ порівняно з раміприлом (7,4 та 11,6% відповідно) та має кращу переносимість (Williams et al., 2009).

Нарешті, ідеальний антигіпертензивний препарат повинен мати належну доказову базу в тій популяції, де він має застосовуватися. В рандомізованому контрольованому дослідженні (n=25 620) порівнювали іАПФ раміприл, БРА телмісартан та їхню комбінацію в пацієнтів із судинною патологією або ЦД із високим ризиком СС-подій. Продемонстровано, що телмісартан еквівалентний раміприлу в запобіганні розвитку СС-ускладнень (смерть від СС-причин, інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізація із приводу серцевої недостатності) (The ONTARGET Investigators, 2008).

Варіабельність АТ, як і недостатнє зниження АТ вночі асоційовані з погіршенням прогнозу і збільшенням ризику СС-смерті. Чинниками, що сприяють зростанню короткострокової варіабельності АТ, є спосіб життя, жорсткість судин, генетичні та гормональні фактори, чутливість барорецепторів, центральні фактори регуляції біоритмів. Серед додаткових впливів на прогноз пацієнтів – куріння, похилий і старечий вік, ЦД та судинні захворювання.

Для оцінки впливу антигіпертензивного засобу на варіабельність АТ потрібно брати до уваги так званий індекс згладжування, який враховує не тільки зменшення розмаху коливань, але й рівень зниження АТ, тобто показує, наскільки знизився АТ та яким чином стабільно контролюється протягом доби. Встановлено, що поміж блокаторів РААС найвищий індекс згладжування мають телмісартан (80 мг) та амлодипін (5 мг) (Parati et al., 2014).

Таким чином, на думку Л.А. Міщенко, телмісартан цілком відповідає оптимальним характеристикам для лікування АГ у пацієнтів із ЦД.

Телміста (телмісартан + ГХТД) – препарат із доведеною терапевтичною ефективністю контролю АГ, представлений різними дозуваннями (40, 80 мг), що є дуже важливим для індивідуалізації терапії. При цьому найближчим часом в Україні очікуємо на комбінацію телмісартану з амлодипіном (Телдіпіні), що дозволить значно покращити лікування хворих на ЦД.

Підготувала **Олександра Демецька**



VICTOZA®

ВІКТОЗА® ліраглутид

Доведені переваги
для пацієнтів
з цукровим
діабетом 2 типу^{1,2}



Істотне зниження
маси тіла²



Глюкозозалежне
зниження HbA1c²



Зниження ризиків
серцево-судинних
катастроф^{1,2*}



Для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
2018 ADA^{***}/EASD консенсус рекомендує арГПП-1
з доведеним серцево-судинними перевагами³

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (VICTOZA®)*

Реєстраційне посвідчення UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017. **Склад:** діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*. Одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Показання.** Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза — 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. У деяких пацієнтів очікується поліпшення після збільшення дози з 1,2 мг до 1,8 мг і, ґрунтуючись на відповіді на лікування, для подальшого поліпшення контролю глікемії через як мінімум 1 тиждень лікування дозу можна підвищити до 1,8 мг. Добова доза вище 1,8 мг не рекомендується. Лікарський засіб Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії метформіном або комбінацією метформіну і тіазолідиндіону. При цьому дози метформіну і тіазолідиндіону, що застосовуються, можуть залишитися незмінними. Препарат Віктоза® можна застосовувати додатково до вже застосовуваної терапії сульфонілсечовиною, комбінацією метформіну і сульфонілсечовини або інсуліном. При одночасному застосуванні Віктози® та сульфонілсечовини або інсуліну дозу сульфонілсечовини або інсуліну слід зменшити для того, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії. **Спосіб введення.** Віктозу® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Його можна ввести підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце і час ін'єкцій можна змінювати без корекції дози. Проте бажано вводити препарат Віктоза® приблизно в один і той же найбільш зручний час дня. **Побічні реакції.** У ході п'яти великих тривалих клінічних досліджень фази 3а більше 2500 пацієнтів отримували препарат Віктоза® окремо або його комбінацію з метформіном, з глімепіридом (з метформіном або без), сульфонілсечовиною (з метформіном або без) або з метформіном + розиглітазоном. Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Також часто відзначалися головний біль і назофарингіт. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно з сульфонілсечовиною — дуже часто. Випадки тяжкої гіпоглікемії перш за все спостерігалися при комбінованому лікуванні з сульфонілсечовиною. Далі наведено перелік побічних реакцій, зареєстрованих протягом довготривалих клінічних досліджень фази 3а дослідження LEADER® (довготривале кардіоваскулярне дослідження), а також на основі спонтанних повідомлень, одержаних після виведення препарату на ринок. Частоту всіх побічних реакцій розраховано згідно з частотою поширеності в клінічних дослідженнях фази 3а. Оцінку частоти виникнення побічних ефектів проводили за такою шкалою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (не можна оцінити на підставі наявних даних). У кожній групі побічні ефекти наведені в порядку зниження їх серйозності. Порушення метаболізму і живлення: часто — гіпоглікемія, анорексія, зниження апетиту; нечасто — зневоднення*. Розлади нервової системи: часто — головний біль, запаморочення. Розлади травної системи: дуже часто — нудота, діарея; часто — блювання, диспепсія, біль у верхньому відділі черевної порожнини, запор, гастрит, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дискомфорт у шлунку, зубний біль, рідко — кишкова непрохідність; дуже рідко — (панкреатит, в тому числі некротичний панкреатит). Розлади серцево-судинної системи: часто — підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Розлади імунної системи: рідко — анафілактичні реакції. Інфекції та інвазії: часто — назофарингіт, бронхіт. Загальні розлади та стан місця введення: часто — втома, реакції в місцях ін'єкцій; нечасто — нездужання. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів: нечасто — гостра ниркова недостатність, порушення функції нирок. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин: часто — висипання; нечасто — кропив'янка, свербіж. Розлади з боку печінки та жовчних проток: нечасто — жовчнокам'яна хвороба, холецистит. Лабораторні дослідження: часто — підвищений рівень ліпази*, підвищений рівень амілази*. * Дані клінічних досліджень фази 3b та 4, в яких вони вимірювались. **Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування — 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C — 8°C) подаль від морозильної камери. Не заморожувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C — 8°C). Не заморожувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордиск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. Дата останнього перегляду 30.01.2019. # Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

Література

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322.
2. Інструкція з медичного застосування препарату Віктоза®.
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-2701. * У хворих на цукровий діабет 2 типу. ** Ново Нордиск. *** Віктоза® — ліраглутид — аналог людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)

ТОВ «Ново Нордиск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15. Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.



Застосування цукрознижувальних засобів для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: актуальні новини Американської колегії кардіологів

Незважаючи на досягнення останніх десятиліть у терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ) і досі є основною причиною смерті у цій категорії пацієнтів. Протягом останнього десятиріччя з'явилися нові можливості покращити прогноз осіб із ЦД 2-го типу та ССЗ. Два класи цукрознижувальних препаратів – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) – виявили здатність до значущого зниження ризику великих серцево-судинних (СС) подій. Американська колегія кардіологів (ACC) 2020 року опублікувала експертний консенсус, в якому детально висвітлені доказові дані та надані практичні рекомендації щодо застосування цих ліків із метою зниження СС-ризиків у хворих на ЦД 2-го типу. Представляємо до вашої уваги огляд основних положень документа.

Після отримання багатонадійних результатів лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу і ССЗ за допомогою арГПП-1 та ІНЗКТГ-2 профільні асоціації та товариства переглянули парадигму терапії ЦД. Акценти зміщуються від контролю рівня глюкози до комплексного підходу в лікуванні ЦД із фокусом на стратегію зниження СС-ризиків [2, 22, 23]. Зростає роль кардіологів у курації пацієнтів із ЦД.

Використання арГПП-1

Препарати арГПП-1 також відомі як аналоги нативного глюкагонопептидного гормону 1, оскільки їхні ефекти повторюють ефекти цього гормону. За даними клінічних досліджень, деякі представники класу арГПП-1 продемонстрували здатність попереджати великі СС-події у популяції хворих на ЦД 2-го типу, особливо серед осіб з атеросклеротичними ССЗ (ACC3).

На сьогодні наявні різні арГПП-1, які відрізняються один від одного за своєю структурою, що впливає на їхні клінічні ефекти. На прикладі ліраглутиду нижче наведені клінічні докази впливу арГПП-1 на СС-події.

У рандомізованому дослідженні LEADER взяли участь 9340 пацієнтів зі встановленими ACC3 (81%) або факторами СС-ризiku (19%). Ефективність оцінювали за трикомпонентною кінцевою точкою – СС-смерть, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт. Унаслідок лікування частота настання подій кінцевої точки була меншою на 13% у групі ліраглутиду порівняно із плацебо: відносний ризик (ВР) становив 0,87; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,78-0,97. Летальність від усіх причин зменшилася на 15% (ВР 0,85; 95% ДІ 0,74-0,97), переважно за рахунок зниження частоти СС-смерті.

В інших дослідженнях також вивчали СС-ефекти перорального (PIONEER-6) та ін'єкційного семаглутиду (SUSTAIN-6), екзенатиду (EXSCLE), ліксизенатиду (ELIXA). Первинна кінцева точка була переважно трикомпонентною і включала кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт або нефатальний інсульт. Ефект різних арГПП-1 проявлявся нерівномірно: від нейтрального (ВР 1,02) у ліксизенатиду до найбільш виразного (ВР 0,74) у ін'єкційного семаглутиду. Сукупний ефект зниження частоти серцево-судинних подій за даними метааналізу досліджень ELIXA, EXSCLE, LEADER та SUSTAIN-6 становив 12% (ВР 0,88; 95% ДІ 0,84-0,94). Найбільшу користь від терапії отримували пацієнти, які вже мали діагностоване ACC3 (ВР 0,87; 95% ДІ 0,82-0,92). Натомість для популяції первинної профілактики ефект спочатку не підтвердився (ВР 1,03; 95% ДІ 0,87-1,23) [50].

Проте в наступному метааналізі, який додатково включав дані нових випробувань HARMONY OUTCOMES, PIONEER-6 та REWIND, було встановлено, що терапія аналогами ГПП-1 також впливає на частоту трикомпонентної кінцевої точки серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД без встановленого ССЗ (ВР 0,95; 95% ДІ 0,83-1,08) [80]. Крім того, метааналіз виявив, що арГПП-1 можуть знижувати частоту госпіталізації із приводу СН, хоча цей ефект, можливо, не поширюється на весь клас, а був підтверджений в рандомізованому контрольованому дослідженні лише для албіглутиду [82].

Слід відмітити, що арГПП-1, як і ІНЗКТГ-2, чинять сприятливі ефекти в нирках. У вже згадуваному метааналізі показане зниження на 17% комбінованої ниркової кінцевої точки, що включала розвиток макроальбумінурії, подвоєння сироваткового креатиніну або зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) на 40% і більше від початкової, перехід у термінальну стадію ниркової недостатності або смерть внаслідок хвороби нирок (ВР 0,83; 95% ДІ 0,78-0,89) [80].

Додатковим класовим ефектом арГПП-1, який може бути сприятливим для осіб із ЦД 2-го типу, є зниження ваги, що варіювало від 2 до 4% при лікуванні дулаглутидом, екзенатидом та ліраглутидом, або 4-6 кг – семаглутидом у стандартних цукрознижувальних дозах [18, 85-87]. На додаток, арГПП-1 помірно зменшують артеріальний тиск (АТ). Перевагою арГПП-1 є також низький ризик розвитку гіпоглікемії. Терапія ліраглутидом порівняно із плацебо на 20% знижувала частоту гіпоглікемічних станів та на 31% – ризик тяжкої гіпоглікемії [14].

Механізм дії

ГПП-1 – постпрандіальний пептидний гормон, що має глюкозозалежну дію [81]. В результаті введення агоніста рецепторів ГПП-1 створюється надфізіологічна концентрація ГПП-1, що знижує рівень глюкози кількома шляхами [81]:

- за рахунок підвищення глюкозозалежної секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози;
- шляхом пригнічення секреції глюкагону;
- за рахунок затримання спорожнення шлунка, що подовжує відчуття насичення.

Вплив арГПП-1 на СС-систему є опосередкованим за рахунок впливу на масу тіла, рівень глікемії, АТ та прямим завдяки дії на постпрандіальний рівень тригліцеридів та зниженню запалення. У таблиці 1 зібрані показання, протипоказання, рекомендації зі способу застосування та дозування, а також побічні реакції арГПП-1 ліраглутиду.

Рекомендації з профілактики та моніторингу побічних ефектів на початку застосування арГПП-1

1. Якщо HbA_{1c} добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі часті епізоди гіпоглікемії, слід знизити дозування або припинити застосування похідних сульфонілсечовини та розглянути можливість зменшення добової дози інсуліну на ~20% до початку терапії арГПП-1.
2. Потрібно пояснити пацієнтові важливість регулярних вимірювань рівня глюкози вдома у перші чотири тижні терапії.
3. До початку лікування арГПП-1 варто відмінити препарати дипептидилпептидази 4, якщо хворий їх отримував.
4. Для запобігання нудоті доцільно рекомендувати пацієнтам харчуватися дрібними порціями, розпочинати терапію арГПП-1 з низької дози та повільно титрувати з урахуванням переносимості до цільової.
5. Лікарі мають рекомендувати пацієнтам пройти офтальмологічне обстеження до початку терапії арГПП-1, якщо цього не було зроблено впродовж останніх 12 місяців.
6. Слід обговорювати із хворими потенційний ризик діабетичної ретинопатії (для дулаглутиду або ін'єкційного семаглутиду).
7. Варто уникати застосування арГПП-1 у пацієнтів із діабетичним гастропарезом або активним захворюванням жовчного міхура.
8. Дані деяких постмаркетингових досліджень свідчать про те, що арГПП-1, ймовірно, асоційовані з розвитком гострого панкреатиту, однак у жодному масштабному випробуванні зростання ризику панкреатиту не зафіксовано.

Застосування ІНЗКТГ-2

З-поміж пероральних цукрознижувальних засобів ІНЗКТГ2 у клінічній практиці наразі використовують три молекули: емплагліфлозин, дапагліфлозин та канагліфлозин. У рандомізованих дослідженнях препарати знижували частоту великих СС-подій в осіб із ЦД 2-го типу та ACC3 або факторами ризику.

У нещодавньому метааналізі результатів досліджень CANVAS, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58 та EMPA-REG OUTCOME було підтверджене зниження частоти великих СС-подій на 12% незалежно від мети застосування ІНЗКТГ-2 – для первинної чи вторинної профілактики ССЗ (ВР 0,88; 95% ДІ 0,82-0,94) [62]. Окрім того, всі ІНЗКТГ-2 виявили здатність затримувати прогресування ниркової дисфункції у пацієнтів, що страждають на діабетичну нефропатію [13, 16, 60, 64, 65].

Вважається, що сприятливі СС-ефекти є спільними для всього класу ІНЗКТГ-2, хоча у клінічних дослідженнях деякі результати різнилися, ймовірно, через наявні відмінності у популяціях пацієнтів [48-50]. Особливе значення для кардіологічної практики мають нові дані щодо профілактичної дії окремих ІНЗКТГ-2 щодо впливу на СН.

Слід зауважити, що зниження частоти госпіталізацій із приводу СН відображає переважно профілактичний ефект ІНЗКТГ-2 відносно розвитку симптомної СН у пацієнтів із ЦД групи високого СС-ризiku. Адже орієнтовно 90% хворих, що були залучені у випробування, не страждали на СН на момент включення. З іншого боку, в дослідженні

Терміни та визначення

Для кращого розуміння показань та особливостей застосування специфічних цукрознижувальних засобів експерти склали короткий глосарій, який узгоджується з термінологічною базою ACC та даними клінічних досліджень.

Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (ACC3)

Під цим терміном об'єднані наступні патології та стани: гострий коронарний синдром або інфаркт міокарда, стабільна/нестабільна стенокардія, коронарна хвороба серця з/без проведення реваскуляризації, інші артеріальні реваскуляризації, інсульт, атеросклероз периферійних артерій.

Високий ризик розвитку ACC3

Мається на увазі наявність у пацієнта уражень органів-мішеней, таких як гіпертрофія шлуночків серця чи ретинопатія, або численних СС-факторів ризику (наприклад, похилий вік, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія, ожиріння).

Великі несприятливі серцево-судинні події

Мається на увазі трикомпонентна (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, серцево-судинна смерть) або чотирикомпонентна кінцева точка (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії, серцево-судинна смерть), за якими у клінічних дослідженнях очікують вплив ліків на прогноз.

Діабетична хвороба нирок

Клінічний діагноз, який встановлюють при зниженні розрахункової швидкості клубочкової фільтрації, за наявності альбумінурії або обох критеріїв у пацієнта із ЦД.

Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду

Клінічний діагноз, який встановлюють за наявності ознак серцевої недостатності, а також якщо величина фракції викиду лівого шлуночка становить ≤40%.

DAPA-HF були продемонстровані переконливі переваги дапагліфлозину при лікуванні пацієнтів, які вже мали СН.

Унаслідок приймання препарату відбувалося значуще зниження ризику СС-смерті та поліпшення перебігу СН, а також полегшення симптомів недостатності кровообігу в пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ). Більш ніж у половини учасників дослідження не було встановлено діагнозу ЦД 2-го типу, і між підгрупами з/без ЦД не спостерігалось відмінностей у результатах.

Таким чином, кардіопротективна дія дапагліфлозину, ймовірно, реалізується незалежними від цукрознижувального ефекту властивостями молекули. Сприятливий вплив препарату на симптоми, функціональний статус та якість життя осіб із СНзНФВ також мав місце у дослідженні DEFINE-HF [51].

DECLARE-TIMI 58 – найбільше на сьогодні випробування ІНЗКТГ-2, що є унікальним за складом учасників та аналізом СС-ефектів [17, 60]. У 17 160 пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мали встановлений діагноз ACC3 або множинні фактори ризику, порівнювали дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу та плацебо. Дапагліфлозин значуще зменшував частоту комбінованої первинної кінцевої точки, що включала СС-смерть чи госпіталізацію із приводу СН (ВР 0,83; 95% ДІ 0,73-0,95).

Доцільно зауважити, що понад половини учасників не мали встановленого ACC3 на момент включення. Для цієї категорії пацієнтів раніше бракувало даних щодо ефективності та безпеки ІНЗКТГ-2. Нові докази, отримані в дослідженні DECLARE-TIMI 58, підтверджують здатність дапагліфлозину знижувати ризик несприятливих подій, а також госпіталізацій через СН серед хворих на ЦД 2-го типу без ACC3 на початок терапії.

Внаслідок проведених досліджень дапагліфлозин єдиний із класу ІНЗКТГ-2 отримав два показання, схвалені Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA), що пов'язані з СН:

- для зниження ризику розвитку СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які мають встановлений діагноз ACC3 або високу вірогідність ACC3;
- для зниження ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН у дорослих хворих на СНзНФВ (незалежно від ЦД).

Механізм дії

Натрій-залежний котранспортер глюкози 2-го типу знаходиться у проксимальній частині каналця нефрона і відповідає за реабсорбцію близько 90% глюкози з сечі. Інгибування цього білка-переносника приводить до зниження рівня глюкози у крові за рахунок її збільшення в сечі – глюкозуричного ефекту.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Глюкозурія особливо виразна на початку приймання іНЗКТГ-2, коли рівень глюкози у крові високий. У міру нормалізації глікемії знижується і глюкозурія.

Ефективність іНЗКТГ-2 зменшується у пацієнтів зі зниженою ШКФ. Ризик розвитку гіпоглікемії на тлі застосування іНЗКТГ-2 дуже низький, якщо тільки ці препарати не приймати разом з інсуліном або секретагогами (як-от похідні сульфонілсечовини чи глініди).

Крім впливу на концентрацію глюкози, іНЗКТГ-2 мають діуретичну і натрійуретичну дію, сприяють зменшенню маси тіла, знижують систолічний АТ [52]. Зміни показників традиційних факторів ризику, таких як глікований гемоглобін (HbA_{1c}), або ліпідного профілю не пояснюють позитивних СС-ефектів цих препаратів [20, 21]. Можливими механізмами є зменшення перед- і постнавантаження на серцевий м'яз унаслідок посиленого діурезу, зміни в метаболізмі міокарда, протидія процесам фіброзування [53].

Рекомендації з профілактики та моніторингу побічних ефектів на початку застосування іНЗКТГ-2

1. Якщо HbA_{1c} добре контрольований, або пацієнт має в анамнезі часті епізоди гіпоглікемії, слід знизити дози або припинити застосування похідних сульфонілсечовини / глінідів та розглянути можливість зниження добової дози інсуліну на ~20%, перш ніж починати лікування іНЗКТГ-2.

2. Для запобігання гіпоглікемії може знадобитися знизити дозу діуретика при появі симптомів зневоднення. Варто навчити пацієнта розпізнавати симптоми зневоднення, як-от запаморочення, слабкість, ортостатичні реакції.

3. Необхідно пояснити хворому важливість регулярних вимірювань рівня глюкози вдома у перші чотири тижні терапії (особливо тоді, коли одночасно застосовуються похідні сульфонілсечовини, глініди та інсулін).

4. Слід навчити пацієнта розпізнавати симптоми діабетичного кетоацидозу (нудота, блювання, біль у животі, слабкість) та пояснити, що кетоацидоз може розвинути навіть за нормальних показників глюкози крові. У разі появи таких симптомів хворому треба негайно звернутися по медичну допомогу.

5. Доцільно пояснювати пацієнтам, що існує ризик генітальних грибкових інфекцій, тому слід більше уваги приділяти гігієні.

6. Потрібно навчати пацієнтів догляду за шкірою стоп, особливо за наявності діабетичної невропатії. Хворі мають негайно звернутися до лікаря у разі появи будь-яких ран стопи.

Цільові групи пацієнтів та клінічні сценарії призначення арГПП-1 або іНЗКТГ-2

Експерти АСС рекомендують розглянути призначення арГПП-1 чи іНЗКТГ-2 у таких випадках:

- всім пацієнтам із ЦД 2-го типу та АССЗ під час чергового візиту (арГПП-1 або іНЗКТГ-2);

- одразу після встановлення нового діагнозу АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2), діабетичної хвороби нирок та/або СН (переваги має іНЗКТГ-2) в осіб із ЦД 2-го типу, план лікування яких раніше не включав таких препаратів;

- одразу після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу пацієнтам з АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2), діабетичною хворобою нирок та/або СН (переваги має іНЗКТГ-2);

- перед випискою зі стаціонара, де пацієнт отримувал лікування із приводу АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2) або СН (переваги має іНЗКТГ-2);

- особам із ЦД 2-го типу та діабетичною хворобою нирок (переваги має іНЗКТГ-2, альтернативою може бути арГПП-1, якщо ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²);

- пацієнтам із високим ризиком виникнення АССЗ (арГПП-1 чи іНЗКТГ-2) або СН (переваги має іНЗКТГ-2).

Окремо пояснюється рекомендація призначати арГПП-1 або іНЗКТГ-2 у стаціонарі. Госпіталізовані пацієнти не брали участі у клінічних дослідженнях СС-ефектів цих препаратів. Проте прихильність хворих до призначеного лікування зазвичай є вищою деякий час після госпіталізації з приводу гострих СС-подій (інфаркту або інсульту), тому момент виписки є зручним для початку нової терапії.

На додачу, в експертному консенсусі надані рекомендації, як специфічним лікуванням охопити більше пацієнтів в амбулаторній практиці. Оскільки ЦД 2-го типу є досить поширеним серед осіб із ССЗ та нирковою недостатністю, кардіологи мають розглянути можливість запровадження у своїй практиці регулярного скринінгу на ЦД шляхом періодичних вимірювань HbA_{1c} з інтервалами, що вказані в інших настановах (наприклад, щороку в осіб із предіабетом). Разом із тим, у пацієнтів із підтвердженим АССЗ або високим ризиком розвитку АССЗ та/або СН слід розглядати початок терапії іНЗКТГ-2 або аналогом ГПП-1 незалежно від рівня HbA_{1c}.

Вибір між арГПП-1 та іНЗКТГ-2

Переваги та потенційні побічні ефекти арГПП-1 та іНЗКТГ-2 рекомендовано обговорювати з пацієнтом, а остаточний вибір слід робити з урахуванням індивідуального профілю СС-ризиків, очікувань хворого та супутніх станів, що можуть бути протипоказаннями й обмеженнями для альтернативних цукрознижувальних препаратів. У таблиці 2 представлені критерії вибору між лікарськими засобами іНЗКТГ-2 та арГПП-1.

Всередині класів експерти не віддають переваги конкретним молекулам. Хоча канагліфлозин, дапагліфлозин та емпагліфлозин мають деякі відмінності у СС-показаннях, схвалених FDA, всі вони, ймовірно, чинять зіставні кардіо-й нефропротективні ефекти. Оскільки доказів дозозалежного покращення СС-прогнозу немає, препарати іНЗКТГ-2 слід призначати в мінімальних дозах, що довели ефективність у клінічних дослідженнях. Серед арГПП-1 СС-переваги мають дулаглутид, ліраглутид та ін'єкційний семаглутид.

Відповідно до результатів клінічних досліджень, арГПП-1 спочатку необхідно призначати у мінімальній дозі, а далі титрувати до оптимальної або максимально переносимої.

Чи потрібно пацієнтові приймати метформін, перш ніж розпочинати терапію іНЗКТГ-2 або аналогом ГПП-1?

У чинній настанові Американської діабетичної асоціації (ADA) метформін, як і раніше, рекомендований у межах терапії першої лінії для контролю рівня глюкози у пацієнтів із ЦД 2-го типу [97]. Натомість Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) вказують на доцільність починати з іНЗКТГ-2 або аналога ГПП-1 без обов'язкового призначення метформіну в пацієнтів із новим діагнозом ЦД 2-го типу, які до цього не отримували лікування і мають діагностоване ССЗ або дуже високий СС-ризик [22].

Експерти АСС все ж очікують, що більшість осіб із ЦД 2-го типу і ССЗ продовжать приймати метформін у поєднанні з арГПП-1 або іНЗКТГ-2.

До опорних клінічних досліджень СС-ефектів арГПП-1 та іНЗКТГ-2 залучали переважно пацієнтів, які вже приймали метформін (близько 75%), але значна частка учасників не отримувала препарат. Беручи до уваги лише кардіоваскулярні кінцеві точки, експерти АСС зазначили, що кардіопротективні ефекти арГПП-1 та іНЗКТГ-2 між вказаними підгрупами пацієнтів не відрізнялися.

Так, у проведених клінічних випробуваннях EMPA-REG OUTCOME та LEADER ефекти емпагліфлозину або ліраглутиду не залежали від супутніх призначень, зокрема метформіну. Найбільш переконливі докази відсутності залежності СС-ефектів іНЗКТГ-2 від HbA_{1c} та базисної протидіабетичної терапії були отримані в дослідженні DAPA-HF. Більшість учасників взагалі не мали ЦД 2-го типу і не приймали цукрознижувальних препаратів, але отримали від лікування дапагліфлозином переваги у вигляді зниження СС-смертності, а також профілактики декомпенсації СН [49].

Чи слід призначати препарати арГПП-1 або іНЗКТГ-2, якщо HbA_{1c} вже добре контрольований?

Як було зазначено вище, рішення про призначення арГПП-1 або іНЗКТГ-2 з метою кардіо- та нефропротекції не має залежати від вихідного рівня HbA_{1c}. Проте якщо ці препарати додають до терапії ЦД 2-го типу, яка раніше забезпечувала належний контроль глюкози, може виникнути потреба в корекції доз для уникнення гіпоглікемії. Особливо це стосується таких лікувальних режимів, які містять похідні сульфонілсечовини, інсуліни або глініди.

Звісно, стратегія контролю СС-ризиків у осіб із ЦД не обмежується призначенням арГПП-1 чи іНЗКТГ-2, а передбачає досягнення цільових показників АТ, ліпідного профілю, використання антитромбоцитарної терапії за показаннями, припинення куріння й інші заходи первинної/вторинної профілактики, про які йдеться у відповідних настановах.

Чи можна одночасно призначати препарати арГПП-1 та іНЗКТГ-2?

На момент складання консенсусу не було проведено досліджень комбінованої терапії іНЗКТГ-2 та аналогами ГПП-1 з демонстрацією впливу на частоту СС-подій. У випробуванні ІІІ фази DURATION-8 вивчали ефективність і безпеку екзенатиду з дапагліфлозином порівняно з монотерапією одним із них. У групі комбінованого лікування спостерігалось суттєвіше зниження АТ та ваги [97]. Сумісне застосування іНЗКТГ-2 та аналогів ГПП-1 для контролю глікемії узгоджується з чинними настановами щодо лікування ЦД 2-го типу [22, 75].

У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях дулаглутид, ліраглутид та семаглутид виявили додаткові переваги у зниженні рівня глюкози в пацієнтів, які вже приймали іНЗКТГ-2, що може свідчити про незалежність ефектів цих двох класів [98-100]. У підсумку, виглядає доцільним одночасне призначення арГПП-1 та іНЗКТГ-2, якщо пацієнт має відповідні показання, навіть за відсутності прямих доказів впливу на частоту СС-подій.

Висновки

Роль фахівців, що спеціалізуються на ССЗ, у веденні пацієнтів із ЦД 2-го типу змінюється, що відображено в консенсусі АСС. Кардіологи і раніше брали участь у корекції факторів ризику в осіб із ЦД (шляхом призначення антигіпертензивних засобів, статинів, антиагрегантів тощо), але не втручалися у прийняття рішення ендокринологами щодо ліків для контролю рівня глюкози.

Досі цукрознижувальні засоби не мали впливу на кардіоваскулярні кінцеві точки, наразі ж наявні прямі докази, що іНЗКТГ-2 та аналоги ГПП-1 здатні попереджати інфаркти, інсульти та СС-смертність незалежно від впливу на HbA_{1c}. Тому кардіологи отримали нову можливість покращувати прогноз хворих на ЦД. Для цього необхідна координувана співпраця з ендокринологами, щоб забезпечити належну оцінку факторів ризику в пацієнтів і оптимальні режими цукрознижувальної терапії, яка одночасно захищатиме їх від СС-ускладнень.

При належній імплементації в протоколи надання медичної допомоги іНЗКТГ-2 та аналоги ГПП-1 здатні суттєво знизити СС-захворюваність і смертність у популяції хворих, що страждають на ЦД 2-го типу.

Підготував **Сергій Романюк**

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

Табл. 1. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, побічні явища ліраглутиду	
Ліраглутид	
Показання	Лікування недостатньо контрольованого ЦД 2-го типу в дорослих як доповнення до дієти та фізичних вправ: • у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання • у комбінації з іншими засобами для лікування ЦД
Спосіб застосування та дози	• Початкова доза – 0,6 мг підшкірно один раз на добу • Титрація 1 раз на тиждень до 1,2 мг/добу, через тиждень, за потреби, – 1,8 мг/добу • Введення 1 раз/добу підшкірно незалежно від приймання їжі
Корекція дози	• Титрувати повільно, щоб уникнути нудоти та блювання • Зупинити терапію при підозрі на панкреатит і не продовжувати, якщо панкреатит підтвердиться • При порушенні функції печінки або нирок корекція дози не потрібна
Протипоказання	• Підвищена чутливість до активної речовини або інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин • Ліраглутид не слід застосовувати під час вагітності та годування грудьми
Побічні реакції, які слід моніторувати	• При застосуванні разом із глінідами, похідними сульфонілсечовини або інсуліном зростає ризик гіпоглікемії • Зупинити терапію при спорожненні шлунка, тому не рекомендований пацієнтам із клінічно значущим гастропарезом • Використовувати обережно у пацієнтів після хірургічних втручань на шлунку, зокрема баріатричних (для зниження ваги)
Примітка: Детальнішу інформацію дивіться у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Віктоза® (прим. ред.).	

Табл. 2. Критерії вибору між іНЗКТГ-2 та арГПП-1 з огляду на докази переваг та профілі побічних ефектів		
Переваги та пріоритети	іНЗКТГ-2	арГПП-1
Профілактика великих СС-подій	+++	+++
Профілактика СН	+++	
Втрата ваги	+	+++
Профілактика прогресування ураження нирок	+++	+
Шлях введення	Перорально	Підшкірні ін'єкції
	Вибір на користь арГПП-1	Вибір на користь іНЗКТГ-2
Дані з анамнезу пацієнта на користь вибору альтернативного класу	• Тяжке ураження нирок* • Ампутації, тяжка патологія периферійних судин, активна діабетична виразка стопи (протипоказання для канагліфлозину) • Рецидивний генітальний кандидоз • Епізоди діабетичного кетоацидозу в анамнезі • Переломи в анамнезі (протипоказання для канагліфлозину)	• Постійна нудота незважаючи на корекцію дієти і низьку дозу • Гастропарез• • Активне захворювання жовчного міхура • Множинна ендокринна неоплазія 2-го типу або медулярний рак щитоподібної залози в анамнезі (протипоказання для всіх арГПП-1) • Проліферативна ретинопатія (для дулаглутиду та семаглутиду)
Спільні протипоказання	іНЗКТГ-2 та і арГПП-1 протипоказані вагітним, на етапі планування вагітності та під час годування грудьми	
Примітки: * ШКФ <45 мл/хв/1,73 м² є обмежувальним чинником через зниження глюкозуричного ефекту іНЗКТГ-2, але не з міркувань безпеки. Особливої уваги потребують пацієнти зі зниженою функцією нирок, яким планується одночасно розпочати терапію іАПФ або БРА.		

Аналіз ефективності вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів та антагоністів вітаміну К для лікування пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь

Неклапанна фібриляція передсердь (НФП) – найпоширеніший тип ФП у розвинених країнах, в основі якої лежать такі основні етіологічні фактори, як артеріальна гіпертензія, атеросклеротична хвороба серця, застійна серцева недостатність, цукровий діабет тощо. Хоча ФП інколи перебігає безсимптомно, часто пацієнти мають прояви, які погіршують якість їхнього життя, як-то дискомфорт, серцебиття, задишка, синкопе, запаморочення, зниження толерантності до фізичних навантажень та хронічна втомлюваність. Застосування антикоагулянтної терапії у хворих на ФП спрямоване на запобігання розвитку ішемічного інсульту (ІІ). С.І. Coleman et al. виконали систематичний огляд досліджень, проведених у реальних клінічних умовах, з метою оцінки ефективності вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів (НОАК) ривароксабану, дабігатрану та апіксабану порівняно з антагоністами вітаміну К (АВК) у пацієнтів із НФП. Отримані результати опубліковані у виданні Journal of Market Access & Health Policy (2019; 7 (1): 1-7).

НФП – захворювання, що не супроводжується ревматичною недостатністю мітрального клапана, його протезуванням або пластикою. ФП може призводити до серйозних серцево-судинних наслідків, а саме збільшення вірогідності розвитку інсульту в 2-7 разів та смерті вдвічі. Поширеність ФП становить 0,4-1% у всьому світі, серед осіб після 80 років – 10% (Bajrai et al., 2007; Bunch, Gersh, 2011).

АВК – перші антикоагулянти, які призначалися пацієнтам із ФП і тривалий час лишалися основою терапії. АВК знижують ризик появи інсульту на дві третини та смертності – на чверть, однак потребують регулярного моніторингу коагуляції, коригування дозування за необхідності та пов'язані з частою взаємодією з іншими препаратами і продуктами харчування (Kirchhof et al., 2016). НОАК не потребують регулярного контролю коагуляції, а їхню клінічну користь в осіб із НФП підтверджено результатами рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE та ENGAGE AF-TIMI 48 (Patel et al., 2011; Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Giugliano et al., 2013).

Ці лікарські засоби продемонстрували зіставну або кращу ефективність порівняно з АВК, що супроводжувалася зниженням частоти розвитку геморагічних інсультів (ГІ) та внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК). Згідно з сучасними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), доцільно віддавати перевагу НОАК перед АВК у пацієнтів із НФП, в яких наявний хоча б один фактор ризику інсульту (Kirchhof et al., 2016).

На додаток до результатів РКД щодо ефективності НОАК, нові дані підтверджують можливість їхнього використання у рутинній клінічній практиці.

Як відомо, АВК добре зарекомендували себе в РКД. Однак через потребу регулярного моніторингу коагуляції та часту взаємодію з іншими ліками і продуктами харчування, АВК вважаються менш ефективними в реальних клінічних умовах. С.І. Coleman et al. провели метааналіз доступних даних для оцінки ефективності НОАК ривароксабану, дабігатрану та апіксабану порівняно з АВК у пацієнтів із НФП.

Матеріали й методи дослідження

Пошук необхідних матеріалів був здійснений у базах даних Medline, Embase та Кокранівській бібліотеці у грудні 2016 р. Випробування, що увійшли до метааналізу, включали популяцію пацієнтів віком ≥ 18 років із НФП, які отримували НОАК. До уваги були взяті початок антикоагулянтної терапії та її тривалість. Досліджуваними препаратами були інгібітори фактора Ха апіксабан і ривароксабан та прямий інгібітор тромбіну дабігатран. Результати щодо ризику подій, які характеризують ефективність лікарських засобів: ішемічний інсульт, загальна смертність, інфаркт міокарда (ІМ), венозна

тромбоемболія (ВТЕ), ІІ + системна емболія (СЕ) та ІІ/СЕ + смерть через будь-які причини. Результати, пов'язані з безпекою препаратів: геморагічний інсульт, ВЧК, великі, шлунково-кишкові та будь-які кровотечі. Показники, що представляли додатковий інтерес для дослідників, являли собою прихильність/неприхильність до терапії, визначену як перерва у лікуванні щонайменше на 60 днів.

Був проведений порівняльний аналіз препаратів із використанням методу розрахунку зворотних дисперсій для об'єднання показників відносного ризику (ВР) і 95% довірчих інтервалів (ДІ) при коригуванні базових характеристик у кожному дослідженні:

- ривароксабану та АВК;
- дабігатрану та АВК;
- апіксабану та АВК.

При проведенні аналізу не враховували дані при застосуванні різних доз препаратів. Гетерогенність даних у випробуваннях оцінювали за рекомендаціями Кокранівського посібника для систематичних оглядів (Higgins, Green, 2011). Також до уваги були взяті моделі фіксованих та випадкових ефектів. З огляду на гетерогенність у дизайні досліджень, враховувалися результати моделі випадкових ефектів.

Результати дослідження

Після детальної оцінки із 562 виявлених у процесі пошуку публікацій 95 були включені у метааналіз (Briere et al., 2018). Із них у 49 із АВК порівнювали ривароксабан, у 79 – дабігатран та у 18 – апіксабан (у деяких дослідженнях вивчали більш ніж один НОАК). Результати зіставного метааналізу ривароксабану та АВК представлені в таблиці.

Згідно з аналізом восьми досліджень, застосування ривароксабану було пов'язане зі значно нижчим ризиком розвитку ІІ, але суттєвої різниці щодо ІМ та ВТЕ не виявлено. За підсумками п'ятих випробувань, лікування ривароксабаном корелювало з суттєво меншою вірогідністю смерті через будь-які причини, ніж АВК. Також ривароксабан

асоціювався зі значно нижчим ризиком комбінованих кінцевих точок порівняно з АВК, як-то ІІ/СЕ та ІІ/СЕ/смерть. Окрім того, використання ривароксабану супроводжувалося достовірно нижчою ймовірністю появи ВЧК, ніж АВК. Суттєві відмінності між двома методами лікування стосовно великих та будь-яких кровотеч не спостерігалися. На додачу, ризик відсутності прихильності до терапії був меншим при застосуванні ривароксабану порівняно з АВК.

При порівнянні дабігатрану та АВК НОАК асоціювався з нижчим ризиком розвитку ІІ, ВТЕ, ВЧК, ГІ та летальності через будь-які причини. Суттєвої різниці між двома методами лікування стосовно вірогідності ІМ, комбінованих кінцевих точок ІІ/СЕ та ІІ/СЕ/смерті не виявлено. Останній також був пов'язаний з меншою ймовірністю виникнення великих і будь-яких кровотеч. Суттєвих відмінностей між двома методами терапії щодо відсутності комплаєнсу не виявлено.

Метааналіз порівняння апіксабану та АВК показав відсутність значущих розбіжностей між препаратами щодо розвитку ІІ, смерті через будь-які причини та комбінованої кінцевої точки ІІ/СЕ. Апіксабан асоціювався з суттєво нижчим ризиком комбінованої кінцевої точки ІІ/СЕ/смерті, ВЧК, ГІ, великих та шлунково-кишкових кровотеч. Щодо ймовірності виникнення будь-яких кровотеч і відсутності прихильності до лікування, значної різниці між апіксабаном та АВК не було.

Обговорення

З огляду на великий обсяг проаналізованих доказів, дослідникам вдалося отримати більш чітку картину щодо ефективності НОАК порівняно з АВК у рутинній клінічній практиці. Проведений метааналіз продемонстрував, що пацієнти, які отримували ривароксабан, мали нижчий ризик розвитку ІІ або смерті через будь-які причини, ніж при терапії АВК. У випробуванні ARISTOTLE апіксабан був кращим за варфарин з точки зору первинної кінцевої точки – профілактики інсульту або СЕ (Granger et al., 2011). Однак метааналіз

двох досліджень, проведених у реальних клінічних умовах, суттєвої різниці не виявив. Аналогічно, загальна смертність, яка була нижчою у групі апіксабану порівняно з АВК, значно не відрізнялася за даними метааналізу двох подібних випробувань.

Загальнови́знано, що дослідження у реальних клінічних умовах надають інформацію про ефективність терапії у більш різноманітних популяціях, ніж тих, що включені у РКД (Silverman, 2009). Крім того, результати випробувань зазвичай базуються на аналізі наміру лікуватися, тоді як докази, отримані у рутинній клінічній практиці, – переважно на оцінюванні терапії. Основними перевагами проведеного аналізу був моніторинг великої кількості досліджень та, зокрема, чималоого обсягу результатів (Proietti et al., 2018). Однак варто враховувати певні методологічні фактори, які могли вплинути на отримані дані.

Популяції включених у дослідження учасників були дещо неоднорідними, і деякі характеристики пацієнтів та захворювань могли вплинути на безпеку й ефективність аналізованих НОАК. Тому, враховуючи потенційне викривлення вихідних характеристик, у більшості випробувань було виконане корегування даних для забезпечення надійності результатів метааналізу.

Також у деяких дослідженнях не відомлялося про застосовану дозу НОАК, що є істотним обмеженням, оскільки, за винятком дабігатрану, для різних груп пацієнтів показане призначення різних доз. На додачу, на визначення клінічних наслідків могло вплинути об'єднання результатів при великих кровотечах, наприклад шлунково-кишкових і ВЧК (Ruff et al., 2014). Відомості про випадки смерті, будь-які кровотечі та ГІ не завжди фіксувалися, що робило оцінку даних складною. Також не було надано інформацію про ступінь тяжкості (велика та незначна) шлунково-кишкових кровотеч. Крім того, якщо у дослідженнях були доступні результати в різні періоди спостереження, в аналізі було використано найдовший.

Висновки

У процесі метааналізу було виявлено багато досліджень, присвячених порівнянню ефективності НОАК та АВК у реальних клінічних умовах. Отримані результати показали, що НОАК є кращою альтернативою АВК у рутинній клінічній практиці. Лікування ривароксабаном та дабігатраном, але не апіксабаном, сприяло значному зниженню ризику розвитку ІІ порівняно з АВК. Ривароксабан також асоціювався з меншою вірогідністю зниження комплаєнсу, ніж АВК. Окрім того, всі НОАК були пов'язані з нижчою частотою виникнення ВЧК порівняно з АВК. Було показано, що НОАК є принаймні такими ж ефективними та безпечними, як АВК для запобігання інсульту при НФП.

Таким чином, сучасні дослідження щодо використання НОАК у реальних клінічних умовах підтверджують результати РКД стосовно їхньої ефективності у відповідній популяції хворих. Доступність таких доказів зростатиме найближчим часом, збільшуючи знання лікарів про застосування НОАК у рутинній клінічній практиці та оптимізацію терапії окремих груп пацієнтів.

Підготувала **Олена Коробка**

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



RUS-CIS / КОНКО / 0219/0023

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інфор-

мація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. 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.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

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

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

Артеріальна гіпертензія, стрес, аритмії: значення симпатичного овердрайву

На сьогодні серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце серед причин смертності у світі. З кожним роком кількість хворих стрімко зростає. Симпатична нервова система (СНС) забезпечує мобілізацію наявних в організмі ресурсів для виконання невідкладної роботи, наприклад реалізації відповіді на небезпечну ситуацію. Симпатична гіперактивація, або ж овердрайв запускається рефлекторними механізмами, метаболічними та гуморальними факторами. Стрес як класична фізіологічна модель симпатичного овердрайву є доведеним модифікованим фактором ризику ССЗ, серед яких також гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), куріння, низька фізична активність, ожиріння та неправильне харчування. У межах вебінару «Мистецтво лікування», що відбувся цього року влітку, даній проблематиці присвятила свою доповідь завідувачка кафедри сімейної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професорка Ольга Миколаївна Барна.

Гіперактивація СНС відіграє важливу роль у розвитку ССЗ. При цьому простим маркером гіперактивації СНС є підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) (Egan et al., 2005).

Як зауважила Ольга Миколаївна, підвищена ЧСС є довготривалим прогностичним фактором небажаних серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ. Підвищення ЧСС асоційоване зі зростанням смертності, особливо ризику раптової смерті. Висока ЧСС у поєднанні з неконтрольованим артеріальним тиском (АТ) збільшують летальність на 53% порівняно з низькою ЧСС та цільовими значеннями АТ (Julius et al., 2012).

Х. Jouven et al. (2001) провели дослідження, в якому взяли участь понад 7 тис. чоловіків віком від 42 до 53 років. За учасниками спостерігали в середньому 23 роки. Було встановлено, що підвищена ЧСС у стані спокою збільшує ризик раптової смерті у 3,8 раза порівняно із квантилем найменшої ЧСС (рис. 1).

Також спікерка детально розглянула питання стратегій медикаментозного лікування при АГ. Бета-адреноблокатори (ББ) є однією з основних груп антигіпертензивних засобів, адже демонструють успішне зниження АТ, ЧСС та показників серцево-судинної смертності, що було доведено у низці клінічних досліджень. ББ рекомендовані для застосування пацієнтам зі стенокардією, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ), СН та для контролю серцевого ритму. У поєднанні з іншими препаратами вони є першим кроком антигіпертензивної терапії. Якщо АТ не коригується, використовують комбінацію із двох, а потім трьох препаратів. Коли ж належного терапевтичного ефекту не отримано, лікування посилюють спіронолактоном, іншим діуретиком у максимальному дозуванні або β -/ α -блокаторами (ESH/ESC, 2018).

Суттєве значення має кардіоселективність препарату, адже її високий показник дозволяє використовувати достатню дозу, оминаючи побічні ефекти. Відомий представник групи блокаторів β_1 -адренорецепторів бісопролол показує високу кардіоселективність порівняно з іншими засобами, як-от бетаксолол, метопролол, атенолол, карведилол, пропранолол. Так, бісопролол має у 19,6 раза вищу афінність відносно β_1 -рецепторів порівняно з β_2 -рецепторами (рис. 2) (Cruickshank et al., 2013).

АГ часто супроводжується коморбідними станами, тому в разі призначення антигіпертензивної терапії важливо враховувати супутні захворювання та дію на них того чи іншого лікарського засобу. Якщо пацієнт з АГ та супутньою бронхіальною астмою потребує призначення ББ, це є складною клінічною ситуацією. У такому випадку слід обирати ББ, який має мінімальний вплив на опір дихальних шляхів.

Ще одним важливим питанням при використанні ББ є те, наскільки вони погіршують чи не впливають на метаболічний профіль організму. Бісопролол як кардіоселективний ББ чинить мінімальний ефект (або взагалі не виявляє його) на рівень як ліпідів, так і глюкози (Cruickshank, 2011).

Також професорка зазначила, що бісопролол майже не впливає на сексуальну функцію у чоловіків порівняно з іншими антигіпертензивними засобами. У дослідженні L.M. Prisant et al. (1999) вивчали вплив антигіпертензивних препаратів (бісопрололу, еналаприлу та амлодипіну) на даний аспект чоловічого здоров'я порівняно із плацебо. Поширеність еректильної дисфункції становила 2,1% у групі плацебо, 2,9% при застосуванні 5-40 мг/добу еналаприлу, 3,9% – 2,5-10 мг/добу амлодипіну та 1,8% – 5 мг/добу бісопрололу.

Ефективність бісопрололу при АГ показано у проспективному рандомізованому подвійному сліпому перехресному плацебо-контрольованому дослідженні GENRES за участю 208 чоловіків віком 35-60 років з АГ середнього ступеня тяжкості (Hiltunen et al., 2008). Шляхом 24-годинного амбулаторного моніторування АТ було встановлено, що бісопролол у дозуванні 5 мг/добу виявив найкращі гіпотензивні властивості серед інших препаратів, таких як лозартан (50 мг/добу), амлодипін (5 мг/добу) та гідрохлоротіазид (ГХТЗ) (25 мг/добу) (рис. 3).

На окрему увагу заслуговує лікування такої категорії пацієнтів, як курці. Без сумніву, в даній клінічній ситуації слід обирати ті ББ, які мають достатній

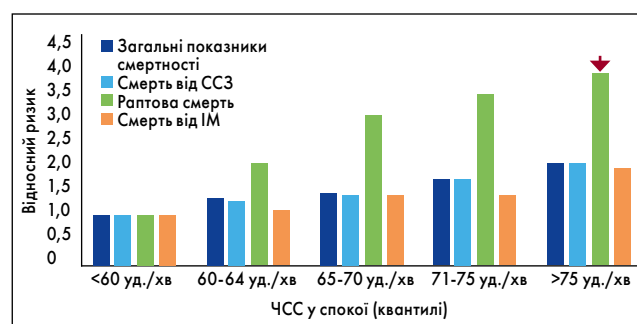


Рис. 1. Вплив підвищення ЧСС на ризик раптової смерті у чоловіків середнього віку

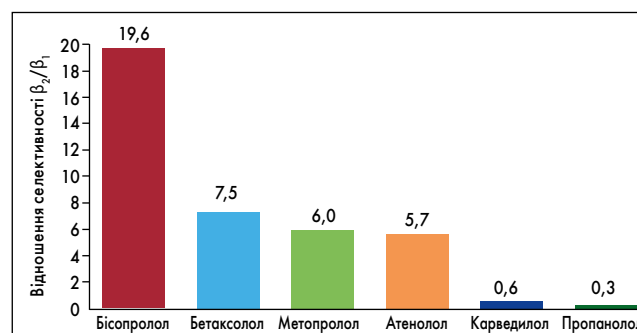


Рис. 2. Бісопролол: порівняльна кардіоселективність

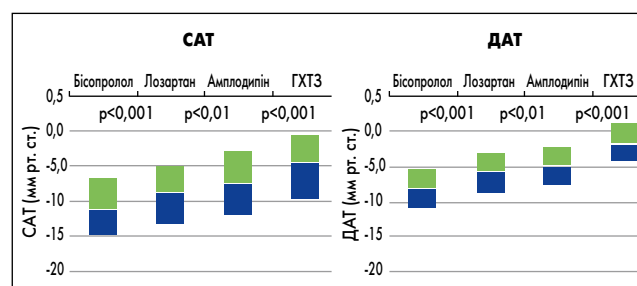


Рис. 3. Ефективність бісопрололу порівняно з іншими гіпотензивними препаратами: амбулаторний 24-годинний контроль АТ



О.М. Барна

рівень кардіоселективності. У цьому контексті варто зазначити, що при терапії бісопрололом у курців досягається набагато кращий рівень контролю АТ, ніж, наприклад, атенололом. Це пов'язано з неможливістю достатнього збільшення дози атенололу, тоді як бісопролол дозволяє зробити це повною мірою. Внаслідок 8-тижневої терапії з індивідуальним підбором дозування у 80% пацієнтів було досягнуто цільових рівнів АТ у курців на бісопрололі (10-20 мг), і лише 50% хворих контролювали АТ на атенололі (50-100 мг) (Cruickshank et al., 2011).

На українському фармацевтичному ринку представлено препарат бісопрололу Конкор. Завдяки зручному та широкому спектру дозувань (5, 10 мг) Конкор, а також унікальний Конкор КОР (2,5 мг) можна застосовувати при АГ, ІХС та хронічній СН.

Наприкінці доповіді професорка побажала всім учасникам симпатичного овердрайву лише у випадках позитивного стресу: «Живіть драйвово, але в міру!».

Довідка «ЗУ»

Конкор (5, 10 мг) та Конкор КОР з оригінальним дозуванням (2,5 мг) – відомі на українському фармринку оригінальні препарати бісопрололу, що добре зарекомендували себе у вітчизняній кардіології.

Клініко-фармакологічні особливості бісопрололу, його ефективність і безпеку вивчали у більш як 70 рандомізованих клінічних дослідженнях. Усі ці випробування були проведені з використанням препарату **Конкор**.

Безпеку застосування і переносимість бісопрололу в осіб після перенесеного інфаркту міокарда, пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, цукровим діабетом, ідіопатичною легеневою гіпертензією також було проаналізовано із застосуванням Конкору. Крім того, саме при лікуванні препаратом **Конкор** показаний сприятливий профіль метаболічної безпеки бісопрололу, вивчені особливості фармакокінетичної взаємодії бісопрололу й розувастатину.

Загальною закономірністю фармакологічних властивостей β -адреноблокаторів є різна активність їхніх ізомерів. Так, (S)-ізомер за β -блокувальними властивостями зазвичай у 50-100 разів перевершує (R)-форми, а так звані неспецифічні (наприклад, внутрішня симпатоміметична активність) характерні для (R)-стереоізомеру. Слід підкреслити, що молекула бісопрололу має кілька стереохімічних ізомерів, які відрізняються фармакодинамікою та метаболізмом.

Конкор складається з (S)- і (R)-ізомерів у строго визначених пропорціях. У цьому контексті стає зрозумілим, чому оригінальний препарат бісопрололу характеризується доведеною високою кардіоселективністю і безпекою.

Підготувала **Ольга Маковецька**

UA-CONC-PUB-092020-030



Ліксарит



ФЛЕКАЇНІД
100 МГ №30



Оперативне
ВІДНОВЛЕННЯ ритму
СТАБІЛЬНИЙ контроль

ЛІКСАРИТ

Європейський флекаїнід для українського пацієнта

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛІКСАРИТ (LIXARIT)

Склад: діюча речовина: flecainide acetate; 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду ацетату; **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Антиаритмічні засоби класу IC. Флекаїнід. Код АТХ C01B C04. **Фармакологічні властивості.** Флекаїніду ацетат – антиаритмічний засіб класу IC, призначений для лікування загрозливої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії тяжкого ступеня. Це місцевий анестетик амідного типу, структурно близький до прокаїнаміду та енкаїніду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміщені кінетичні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість зміни біоелектричного потенціалу м'язів шлуночків та волокна Пуркінє, а саме: відсутність впливу на перші та значне скорочення тривалості зміни для останніх. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїніду ацетату зумовлена можливість збільшення інтервалів PR та QRS на ЕКГ. У дуже високій концентрації флекаїнід викликає слабе пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. **Показання.** АВ-вузлова стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Уайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія тяжкого ступеня, що загрожує життям пацієнта, при відсутності відповіді на інші види терапії. Також застосовується при непереносимості або неможливості проведення інших форм терапії; Пароксизмальна аритмія передсердь (фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, тахікардія передсердь) у пацієнтів із несприятливою симптоматикою після конверсії, за умови наявності безсумнівної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічної симптоматики, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність серцевих захворювань органічного генезу та/або порушення фракції викиду лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небажаного підсилення аритмії. **Протипоказання.** Реакція підвищеної чутливості до флекаїніду або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; Серцева недостатність, інфаркт міокарда в анамнезі із безсимптомною вентрикулярною ектопією або безсимптомною нестійкою вентрикулярною тахікардією; Кардіогенний шок; Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальвулярні серцеві захворювання зі значущими порушеннями гемодинамічних показників; Знижені або порушені вентрикулярні функції, при наявності кардіогенного шоку, брадикардії тяжкого ступеня (менше 50 ударів на хвилину), гіпотонії тяжкого ступеня; Застосування у комбінації з протиаритмічними засобами класу I (блокатори натрієвих каналів); Синдром Бругада; Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушенням провідності передсердь, при атріовентрикулярній блокаді другого ступеня тяжкості, при блокаді ніжки пучка Гіса або блокаді дистальних відділів; Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. **Побічні реакції.** Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, проаритмічний вплив, задишка, астения, втомлюваність, гарячка, набряки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторіос Нормон, С.А. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

UA-LICS-IMI-092020-004

Флекаїнід у лікуванні фібриляції передсердь: світовий досвід та експертні рекомендації

Фібриляція передсердь (ФП), або миготлива аритмія – найпоширеніше порушення ритму серця в популяції, що пов'язане з підвищенням ризику серцево-судинних ускладнень і зниженням якості життя хворих. Відновлення та утримання синусового ритму (СР) є бажаною метою для більшості пацієнтів із симптомними епізодами. Проте наразі схвалено небагато антиаритмічних препаратів (ААП), які можна застосовувати для відновлення СР (фармакологічної кардіоверсії) при ФП. Серед них варто відзначити флекаїнід*, який у чинних американських і європейських настановах посідає місце в першій лінії терапії для конверсії та підтримання ритму в пацієнтів без структурного захворювання серця і на сьогодні вважається оптимальним пероральним ААП для переривання епізодів ФП.

Електрофізіологічні властивості

Флекаїнід відноситься до ААП ІС класу. Основним електрофізіологічним ефектом препарату є виразне сповільнення серцевої провідності при мінімальному впливі на реполяризацію шлуночків [4, 5]. Молекулярна мішень дії флекаїніду – потенціалзалежні натрієві канали кардіоміоцитів [6]. Частотозалежна блокада натрієвих каналів та повільна кінетика зв'язування з ними зумовлюють ефект виразного зниження збудливості міокарда при тахіаритміях [1].

На 12-канальній електрокардіограмі (ЕКГ) дія флекаїніду проявляється, насамперед, його відчутним впливом на внутрішньопередсердну, АВ-вузлову, в волокнах Гіса – Пуркінє та внутрішньошлуночкову провідність. У результаті сповільнення провідності відбувається подовження інтервалу PR та комплексу QRS [1]. Флекаїнід не відноситься до препаратів, що подовжують інтервал QT, але певна його пролонгація може бути наслідком збільшення тривалості комплексу QRS [7, 8].

Флекаїнід спричиняє негативний інотропний ефект, що особливо виражений при внутрішньовенному введенні. За тривалого перорального приймання гемодинамічна дія препарату залежить від функції лівого шлуночка (ЛШ). У пацієнтів без структурного захворювання серця або з мінімальною гіпертрофією ЛШ флекаїнід не впливає на артеріальний тиск і фракцію викиду [1].

Флекаїнід у міжнародних настановах із лікування ФП

Пероральний і внутрішньовенний флекаїнід має рекомендацію найвищого класу ІА для фармакологічної конверсії ритму при епізодах ФП із нещодавнім (до 48 год) початком. Внутрішньовенний флекаїнід, у тих країнах де він доступний, широко застосовують у відділеннях невідкладної допомоги для гострого переривання ФП. Епізодичне самостійне застосування таблетованого флекаїніду пацієнтами для переривання повторних пароксизмів аритмії відоме як стратегія «таблетка в кишені» і має рекомендацію класу ІА. Постійне приймання флекаїніду в таблетованій формі з метою профілактики повторних пароксизмів ФП має найвищий рівень рекомендації ІА в американській і європейській настановах [2, 3]. При всіх зазначених показаннях головною умовою застосування флекаїніду є виключення органічної патології серця і дисфункції ЛШ.

Ефективність конверсії ритму

У клінічних дослідженнях вивчали ефективність флекаїніду для конверсії ритму як при внутрішньовенному, так і пероральному застосуванні. Фармакокінетика флекаїніду при пероральному прийманні характеризується високою біодоступністю (90–95%) і відсутністю ефекту первинної метаболізації в печінці. Пікова концентрація препарату в крові досягається впродовж 1–6 год, а у проміжку від до 4 год після використання можна очікувати його максимальної дії та конверсії ритму [1].

За даними чотирьох досліджень із плацебо-контролем, флекаїнід забезпечував високу ефективність конверсії з ФП у СР – від 57% упродовж першої години до 80% на третю годину після застосування [9–12]. У п'ятих рандомізованих дослідженнях із групами активного контролю флекаїнід виявив перевагу над іншим ААП ІС класу, що застосовують при ФП, – пропafenомом. Ефективність конверсії ритму в групах флекаїніду становила від 50 до 90%, а пропafenону – від 25 до 72%, залежно від часу після приймання, коли фіксували відсоток пацієнтів із СР [11, 13–16].

Інші ААП, що входять у настанови з лікування ФП, відносяться до ІІІ класу, і включають три препарати для внутрішньовенного введення – аміодарон, ібутилід та вернакалант, а також один пероральний засіб – дофетилід [2, 3]. Із збережених ААП в Україні зареєстрований лише аміодарон. Наразі це єдиний ААП, який можна застосовувати у пацієнтів зі структурною патологією серця. Але повільна фармакокінетика аміодарону не сприяє швидкому перериванню ФП, тому для пацієнтів без структурних захворювань серця оптимальним вибором залишається флекаїнід [1].

Метааналіз рандомізованих випробувань ефективності різних ААП для конверсії ФП у СР виявив стабільну перевагу флекаїніду (середній показник успішності конверсії – 66%) над аміодароном, пропafenомом, соталолом, прокаїнамідом та ібутилідом (46%) [17]. Не проводилося досліджень прямого порівняння флекаїніду з дофетилідом і вернакалантом, але за даними випробувань із плацебо-контролем ефективність обох препаратів була нижчою, ніж флекаїніду [18]. Таким чином, наявна доказова база дозволяє з упевненістю вважати флекаїнід найефективнішим ААП для конверсії ритму при ФП у пацієнтів без структурної патології серця.

Таблетка в кишені

Стратегія застосування флекаїніду «таблетка в кишені» підходить для попередньо обстежених пацієнтів, які здатні ідентифікувати у себе початок епізоду ФП за симптоматикою або сигналами портативного чи імплантованого пристрою з функцією моніторингу ЕКГ [1]. Зазвичай терапія першого епізоду ФП проходить в умовах стаціонара, де проводять попередню оцінку безпеки та ефективності. Після успішного застосування флекаїніду для відновлення СР та за відсутності побічних ефектів таблетований флекаїнід може бути призначений для лікування вдома. Стратегія «таблетка в кишені» означає, що відповідним чином навчений пацієнт може завжди мати ліки при собі й самостійно прийняти навантажувальну дозу флекаїніду 200–300 мг для переривання повторних епізодів ФП. Оскільки хворий швидко приймає препарат після появи аритмії, ефективність конверсії ритму при такій стратегії може бути дуже високою, а загальна тривалість епізодів ФП скорочується, що сприяє покращенню якості життя і клінічного прогнозу.

За даними дослідження Alboni et al. (2004), початкова конверсія ритму флекаїнідом в умовах відділення інтенсивної терапії була ефективною у 78% пацієнтів [19]. Надалі 165 хворих цієї групи застосовували спосіб «таблетка в кишені» для самолікування 618 епізодів ФП. Конверсія ритму була успішною у 94% випадків, а середня тривалість епізоду аритмії до конверсії у СР становила 113 хв. У 84% пацієнтів самолікування виявилось ефективним при всіх повторних епізодах ФП.

В іншому дослідженні 30 учасників приймали флекаїнід для самолікування 159 епізодів ФП із результативністю конверсії ритму 97% [20]. Крім того, тактика «таблетка в кишені» суттєво знижувала потребу в невідкладній допомозі, госпіталізаціях, проведенні електричної кардіоверсії [19, 20]. Оскільки портативні монітори ЕКГ із функцією розпізнавання аритмій стають доступними для домашнього користування, така стратегія має значний потенціал для покращення контролю ФП [1].

Підтримувальна терапія

При постійному прийманні флекаїніду було виявлено зниження частоти рецидивів ФП і подовження проміжків між епізодами у пацієнтів із пароксизмальною та персистуючою ФП за даними невеликих плацебо-контрольованих досліджень [21–24]. Більше, але не контрольоване дослідження показало, що 65% пацієнтів на терапії флекаїнідом лишалися вільними від ФП на 9-й місяць лікування [25]. При порівнянні з іншими ААП флекаїнід продемонстрував зрівняну ефективність утримання ритму за даними ретроспективних досліджень і метааналізів [26–30].

Нещодавно були опубліковані результати дослідження, в якому флекаїнід виявився ефективним і безпечним у пацієнтів із ФП ревматичного походження [30]. Після виключення дисфункції ЛШ та активної ішемії призначали навантажувальну дозу флекаїніду 300 мг перорально для відновлення ритму. В результаті упродовж 24 год фармакологічна кардіоверсія була успішною у 38 із 50 пацієнтів (76%). Решті 24% хворих виконали електричну кардіоверсію. Терапію флекаїнідом продовжували після виписки для підтримання ритму. Через 30 днів на середній дозі флекаїніду 116 ± 10 мг СР вдалося утримати у 89% пацієнтів, а через рік спостереження – у 79%.

Проаритмогенний ефект і питання безпеки

Флекаїнід, як і інші ААП, може спричиняти підсилення аритмії або аритмію тяжчого ступеня. Проаритмогенний ефект проявляється у формі мономорфної або поліморфної шлуночкової тахіаритмії, але дуже рідко набуває морфологічних характеристик аритмії типу *torsade de pointes*. Сигналом небезпеки є перехід фібриляції у тріпотіння передсердь, що створює умови для передсердно-шлуночкової провідності у співвідношенні 1:1 і загрожує розвитком шлуночкової тахіаритмії. У пацієнтів зі збереженою функцією АВ-вузла супутне призначення β-блокатора або недигідропіридинового блокатора кальцієвих каналів (верапамілу чи дилтіазему) знижує імовірність цього побічного ефекту [1].

Проте варто зауважити, що флекаїнід має високі показники безпеки в осіб без органічної патології серця. За даними чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень, при використанні флекаїніду для конверсії ритму при ФП лише один випадок шлуночкової тахікардії на 292 пацієнтів був визнаний проаритмогенним ефектом препарату [9–12]. Для порівняння, у групі плацебо шлуночкова тахікардія виникла в одному випадку з 254.

Згідно з результатами досліджень стратегії «таблетка в кишені», не було зафіксовано жодного випадку проаритмогенної дії, що зумовила шлуночкову тахікардію, серед 433 хворих на госпітальному етапі та серед 274 тих, хто продовжив приймати флекаїнід поза лікарнею (загалом при 990 епізодах ФП) [19, 20].

Нарешті, великий метааналіз 122 досліджень, в яких флекаїнід застосовували для кардіоверсії та постійного контролю ритму при надшлуночкових аритміях, показав суттєво нижчу частоту всіх аритмічних побічних ефектів, ніж у групах плацебо та інших ААП: 2,5 та 3,2% відповідно ($p < 0,001$) [31].

Дозування та умови початку терапії

Для конверсії ФП у СР таблетований флекаїнід застосовують у дозі 200–300 мг на одне приймання. Максимальний ефект і конверсію ритму слід очікувати через 2–4 год [1]. При першому використанні весь час слід моніторувати ЕКГ та артеріальний тиск. Для постійної підтримувальної терапії з метою профілактики повторних епізодів аритмії флекаїнід призначають у діапазоні доз 50–200 мг двічі на день. Початкова доза зазвичай становить 100 мг два рази на добу. Повторне обстеження проводять на 4-й день лікування. Пацієнт може потребувати корекції дози залежно від показників контрольної ЕКГ та з урахуванням переносимості. Пролонгація комплексу QRS менш ніж на 50% за чотири дні не потребує запобіжних заходів. У такому разі є можливість нарощувати дозу, якщо контролю аритмії не досягнуто. Деяким пацієнтам для цього достатньо дози 50 мг [1].

План обстеження хворого при першому призначенні антиаритмічної терапії обов'язково має включати ехокардіографію з вимірюванням фракції викиду ЛШ. Застосування флекаїніду протипоказане пацієнтам із дисфункцією ЛШ або серцевою недостатністю, а також ішемічною хворобою серця, особливо після перенесеного інфаркту міокарда, оскільки в таких випадках значно зростає ризик проаритмогенних ефектів [2, 3].

Висновки

1. Флекаїнід має переконливу доказову базу як високоефективний ААП для переривання епізодів ФП із нещодавнім початком, а також для підтримувальної терапії ФП.

2. У чинних американських і європейських настановах флекаїнід рекомендований як лікарський засіб першої лінії для фармакологічної конверсії ФП у СР в осіб без органічної патології серця.

3. Деякі пацієнти, за умов ретельного попереднього обстеження та безпечного застосування флекаїніду в стаціонарі, можуть успішно застосовувати підхід «таблетка в кишені» для самостійного переривання повторних епізодів ФП, що доведено зменшує потребу в госпіталізаціях та проведенні електричних кардіоверсій.

4. У хворих без структурної патології серця та зі збереженою функцією ЛШ флекаїнід має сприятливий профіль безпеки, що характеризується мінімальною частотою проаритмогенних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції

Підготував **Сергій Романюк**

UA-LICS-PUB-092020-002

* В Україні нещодавно зареєстрований новий препарат флекаїніду Ліксарит, розроблений в Іспанії.

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщягівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

Сучасні аспекти лікування гострого інфаркту міокарда та ішемічного інсульту в умовах пандемії COVID-19

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є найпоширенішими коморбідностями серед пацієнтів із коронавірусною хворобою COVID-19 та можуть погіршувати її прогноз і перебіг. COVID-19 асоційований із численними прямими й непрямими СС-ускладненнями, зокрема гострим інфарктом міокарда (ГІМ) і гострим інсультом. Сучасні стратегії лікування цих патологій, а також терапевтичний та профілактичний потенціал деяких препаратів в умовах пандемії COVID-19 обговорювали провідні фахівці з України та Республіки Узбекистан на вебінарі, що відбувся 19 червня 2020 року.



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко розповів про сучасні стратегії лікування ГІМ з акцентом на можливих шляхах запобігання реперфузійним пошкодженням міокарда та кардіопротекторних властивостях біофлавоноїдів. Спікер нагадав слухачам, що для зменшення ділянки ураження міокарда під час ГІМ критичне значення має швидке відновлення прохідності коронарних судин (реперфузія міокарда) з наступною антитромботичною терапією. Постійний прогрес у лікуванні ГІМ, зокрема широке впровадження стентування, дозволив значно зменшити госпітальну летальність внаслідок ГІМ у світі: з 30% у 1980-х до 5-8% наприкінці 2000-х рр. (Thorvaldsen et al., 1999; Stegmayr, Asplund, 2003).

Важливо, що кверцетин є активатором ендотелію-залежної NO-синтази і дозозалежно підвищує рівень NO в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному і реперфузійному ураженні серця.

Згідно з результатами, отриманими в Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, застосування кверцетину внутрішньовенно (в/в) у пацієнтів із ГІМ дозволяє знизити об'єм некротизованого міокарда на 25,4% (розраховано за динамікою рівня креатинінази-МВ у крові). Кверцетин найефективніше зменшує розмір некрозу в осіб із ГІМ після ЧКВ (на 30,6%), але ефект спостерігається також на тлі тромболітичної терапії (ТЛТ) та у випадках, коли інфаркт-залежна коронарна артерія лишається закритою (на 23,5 і 20,3% відповідно). Ефект кверцетину щодо зменшення об'єму некротизованого міокарда (21%) є значним, зокрема, у пацієнтів із ГІМ, які перенесли реваскуляризацію міокарда та отримують рекомендовану нині агресивну фармакотерапію: антитромботичні та гіполіпедемічні засоби, β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), еплеренон.

За даними відкритого сліпого рандомізованого клінічного дослідження (РКД), застосування кверцетину перед проведенням ЧКВ у пацієнтів із ГІМ порівняно з контрольною групою забезпечувало (Кожухов, Пархоменко, 2007):

- зменшення розміру некрозу та поліпшення скоротливої функції міокарда — збільшення фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ);
- протизапальний ефект — зниження рівня С-реактивного білка та фактора Віллебранда;
- стимуляцію ангіогенезу — підвищення рівня судинного фактора росту.

За допомогою магнітно-резонансної томографії із контрастуванням гадолінієм було показано, що кверцетин зменшував геморагічну трансформацію у хворих на ГІМ після ЧКВ.

Згідно з неопублікованими даними, отриманими в Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, введення кверцетину протягом перших 5-7 діб після ГІМ достовірно знижує частоту настання смерті та нефатального ГІМ протягом 5-7 років порівняно з контролем. Здатність препарату поліпшувати віддалений прогноз у пацієнтів із ГІМ спонукала до пошуку відповідних механізмів, серед яких вплив на активність генів. На додаток, у співпраці з вченими з Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України встановлено, що включення до терапії пацієнтів із ГІМ кверцетину приводить до збільшення в моноцитах крові рівня мікроРНК-155, що, як виявилось, асоційоване зі зростанням активності ендотеліальної NO-синтази та біодоступності NO, поліпшенням функції нирок та збільшенням об'єму порожнини ЛШ (Пархоменко та співавт., 2015).

Також лектор приділив увагу пошкодженню нирок у пацієнтів після гострого ГІМ, в основі якого лежить активація прозапальної відповіді та недостатнє відновлення функції судинного ендотелію, що збільшує ризик повторного ГІМ і смерті. Кверцетин поліпшує функцію ендотелію, маркером чого є збільшення порівняно з контролем приросту діаметра плечової артерії через сім діб після події (Пархоменко, Лутай та співавт., 2016). На тлі застосування кверцетину в осіб із ГІМ на сьомий день у 2,5 рази зростає рівень фактора росту ендотелію судин і в 1,6 рази знижується рівень мієлопероксидази — ферменту, що утворюється в нейтрофілах та блокує фібринолітичний потенціал крові, а також негативно впливає на функцію ендотелію і біодоступність NO (Лутай, Пархоменко та співавт., 2018). Підвищення рівня мієлопероксидази у пацієнтів з ГІМ та інсультами знижує ефективність антитромботичної терапії, і не виключено, що саме цей фермент відповідає за те, що під час COVID-19 частота тромбозів залишається високою незважаючи на застосування антикоагулянтів. Кверцетин на сьогодні є чи не єдиним лікарським засобом, що здатний пригнічувати мієлопероксидазу.

На завершення лектор навів дані досліджень I. Shimizu та T. Minamino (2019), які виявили у кверцетину сенолітичні властивості, тобто здатність еліминувати з організму сенесцентні клітини. Останні є старими клітинами, що вже не діляться, але виділяють прозапальні цитокіни, та багато хвороб, зокрема ССЗ, пов'язані з їхнім накопиченням і негативним впливом. Найбільший потенціал застосування сенолітиків спостерігається в осіб похилого віку (Walaszczyk et al., 2019), тому, мабуть, ефект кверцетину в зменшенні об'єму некротизованого міокарда був значніший у пацієнтів із ГІМ старших вікових груп (>60 років) порівняно з молодшими (<60 років).

Грунтовні дослідження кардіопротекторних властивостей кверцетину в пацієнтів із гострою кардіопатологією проводили в Республіканському науковому центрі екстреної медичної допомоги (РНЦЕМД, Узбекистан). Про виявлені ефекти кверцетину в комплексній терапії хворих на ГКС учасникам вебінару розповів директор Бухарського обласного філіалу РНЦЕМД, д. мед. н. Мажид Латипович Кенжаєв. Доповідач відзначив роль препаратів-кардіопротекторів у зниженні ризику реперфузійних пошкоджень міокарда та озвучив ключові властивості кверцетину (Колчин та співавт., 1990; Максютіна та співавт., 2000; Пархоменко та співавт., 2017):

- потужна антиоксидантна дія;
- гальмування активності низки мембранних ферментів (особливо ліпоксигеназ);
- модуляція рівня NO у пошкоджених тканинах та крові;
- захист мембранозв'язаних ферментів, які коригують гомеостаз.

Роль кверцетину в комплексній терапії осіб із ГКС

На базі РНЦЕМД вивчали вплив кверцетину (препарату Корвітин®) на оборотність дисфункціональних зон та діастолічну функцію ЛШ у хворих на ГКСпСТ, яким було проведено реперфузію ТЛТ/ЧКВ. У дослідженні взяли участь 134 пацієнти (середній вік — 56 років), 66 з яких із першої доби почали отримувати стандартну терапію + кверцетин (перша група), а 68 — тільки стандартне лікування (друга група). Стандартна терапія включала: 600 мг/добу клопідогрелю, надалі — 75-150 мг/добу; 250-325 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти (АСК), надалі — 100-125 мг/добу; 5-10 мг/добу біспрололу; 40 мг/добу симвастатину; 5-10 мг/добу еналаприлу; 1000 ОД/год гепарину на інфузоматі, надалі — 20 000 ОД/добу підшкірно (п/ш). Пацієнтам проводили клінічний огляд, електрокардіографію, двомірну ехокардіографію (ЕхоКГ) для оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ (1-й, 30-й дні), ЕхоКГ із низькими дозами добутаміну для диференційної діагностики оборотної (оглушення міокарда) та необоротної (некроз) дисфункції міокарда ЛШ (3-6-й день) та коронарографію.

Серед хворих, що отримували кверцетин, трансформація ГКСпСТ у ГІМ із зубцем Q відбулася у меншій кількості учасників, ніж у контрольній групі (80 vs 87%). Також було виявлене достовірне зниження сегмента ST у перші години гострого ГІМ серед пацієнтів, які використовували кверцетин. Застосування кверцетину в осіб із ГІМпСТ значно знижувало потребу в анальгетиках, ризик розвитку ранньої постінфарктної стенокардії, рецидиву ГІМ та аневризми ЛШ. Частота виникнення аритмій серця, особливо шлуночкових екстрасистолій, також була нижчою у пацієнтів, які отримували кверцетин.

М.Л. Кенжаєв зазначив, що, за даними стрес-ЕхоКГ із добутаміном, у хворих при використанні кверцетину збільшення фракції викиду ЛШ було достовірно кращим (від початкового рівня 46,8% до 54,4%), ніж у контрольній групі (від вихідного рівня 47% до 51,2%). Серед пацієнтів першої групи порівняно із другою спостерігалось достовірне збільшення кількості нормокінетичних сегментів, добутамін-реагуючих сегментів у гіпокінетичних, акінетичних та дискінетичних ділянках ЛШ, а також асинергічних сегментів з оборотною дисфункцією на противагу необоротній.

Обстеження пацієнтів обох груп через 30 діб після події підтвердило переваги кверцетину щодо збільшення фракції викиду ЛШ, відновлення скоротливої функції міокарда в сегментах з оборотною дисфункцією, зменшення індексу порушення регіонарної скоротливості міокарда, а також поліпшення показників діастолічної дисфункції ЛШ.

Таким чином, застосування кверцетину в/в під час ТЛТ/ЧКВ у хворих на ГІМпСТ позитивно впливає на ефективність втручання, зокрема, знижує частоту реперфузійних ускладнень. Рання реперфузія з одночасним застосуванням кверцетину в пацієнтів із ГІМпСТ сприяє обмеженню зони некрозу міокарда і розвитку оборотної дисфункції міокарда.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Практичні рекомендації

Наведені вище результати дозволяють надати такі практичні рекомендації:

1. Хворим на ГІМпСТ необхідно якомога раніше проводити реперфузійну терапію з одночасним застосуванням в/в форми кверцетину (в 1-й день — по 0,5 г на 50 мл фізіологічного розчину три рази з інтервалом у 2 та 12 год; на 2-3-й день — у такій самій дозі два рази з інтервалом 12 год; на 4-5-й день — однократно в дозі 0,5 г) для зменшення подальшої загибелі кардіоміоцитів, що є визначальним для профілактики СН.

2. Особам із ГІМпСТ, яким було проведено реперфузійну терапію, на 3-6-ту добу захворювання доцільно виконати стрес-ЕхоКГ з низькими дозами добутиаміну для визначення зон оборотної/необоротної дисфункції міокарда, оцінки ефективності реперфузії та прогнозу хвороби.

Ефекти кверцетину в пацієнтів із COVID-19

Насамкінець лектор відзначив, що вчені різних країн виявляють зацікавлення кверцетином як засобом профілактики та лікування COVID-19 (Biancatelli et al., 2020; Khaerunnisa et al., 2020; Smith, Smith, 2020). Так, китайські та канадські науковці розпочали спільне клінічне дослідження противірусного та інших ефектів кверцетину в пацієнтів із COVID-19. У РНЦЕМД було відзначено позитивний вплив кверцетину на відновлення ендотеліальної функції у пацієнтів, у яких через інфекцію SARS-CoV-2 розвинулася сегментарна пневмонія.



Доцентка кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), к. мед. н. **Марія Мирославівна Прокопів** розповіла учасникам вебінару про патогенетичний підхід до лікування ішемічного інсульту в коморбідних хворих. Спікерка нагадала слухачам, що ішемічний інсульт — це одночасно і гостре захворювання, і динамічний процес, який без терапії прогресує

(вогнище збільшується, неврологічна симптоматика погіршується), але при адекватних заходах може бути зупинений або навіть обернений. Для визначення тактики лікування важливо розуміти процеси, що відбуваються в ішемічній напівтіні — зоні, що оточує інфарктне ядро. Нейрони у цій зоні зберігають структурно-морфологічну організацію, а порушення їхніх функцій протягом кількох годин мають оборотний характер.

Під час гострого інсульту внаслідок ішемії в нейронах спостерігається енергетичне виснаження, яке призводить до деполяризації клітинних мембран, накопичення у клітині іонів натрію та води, розвитку набряку. У відповідь на стрес і набряк у ній посилюється синтез глутамату, що накопичується та чинить токсичну дію, яка, своєю чергою, спричиняє збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію. Кальцій посилює окислювальні процеси у клітині, активує ферменти, що руйнують ліпіди мембрани та, зрештою, запускають апоптоз.

Наразі існує значна кількість препаратів із заявленою нейропротекторною дією, але, згідно з актуальними настановами, їхню ефективність не доведено. З іншого боку, відповідно до «Плану дій боротьби з інсультом у Європі на 2018-2030 рр.» (ESAP), пріоритетними напрямками досліджень є, зокрема, пошук методів зменшення реперфузійних пошкоджень і запалення, поліпшення колатерального кровообігу, індивідуальний підхід тощо.

Вплив коморбідностей на клінічні наслідки гострого інсульту

М.М. Прокопів відзначила вплив коморбідної патології на клінічні наслідки гострого інсульту. Згідно з даними проспективного спостереження за участю 3,5 тис. пацієнтів з інсультами, 95% мають артеріальну гіпертензію, 49% — ішемічну хворобу серця (ІХС), 30% — дисліпідемію, 29% — фібриляцію передсердь, 24% — цукровий діабет, 9% — ГІМ в анамнезі та ін. Із зазначеної групи хворих були відібрані 639 осіб з гострим ішемічним інсультом, в яких проводили аналіз функціональних результатів гострого періоду залежно від застосованої схеми лікування і рівня коморбідності (Прокопів та співавт., 2019). Супутні захворювання мали 91,5% учасників дослідження. Пацієнтів розподілили на дві групи — з високим (≥ 2) та низьким (0-1) рівнем коморбідності за індексом Чарльсона.

Всі учасники отримували стандартну терапію. Пацієнтів було розділено на чотири групи відповідно до схеми лікування:

- перша група отримувала додатково цитиколін (n=235);
- друга група застосовувала водорозчинний кверцетин в/в (**Корвітин®**) (n=87);
- третя група — цитиколін і кверцетин в/в (n=109);
- четверта група — лише стандартну терапію (n=208).

З огляду на механізми дії цитиколіну, який пригнічує фосфоліпази, та кверцетину, що інгібує 5-ліпоксигеназу, можна припустити, що саме їхня комбінація є найефективнішою щодо блокування пошкодження мембран нейронів та синтезу з арахідонової кислоти медіаторів запалення.

Функціональний результат гострого періоду ішемічного інсульту, який вимірювали на 21-й день після події за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) та шкалою Ренкіна, був найліпший та подібний у другій (кверцетин) та третій групах (цитиколін і кверцетин). Проте порівняння ефективності різних схем лікування у групах із низьким та високим рівнем коморбідності показало суттєву перевагу кверцетину в пацієнтів із високою коморбідністю. Тож які ефекти кверцетину відповідають за це?

Переваги кверцетину в пацієнтів із високою коморбідністю

Окрім згаданої вище мембранопротекторної та антиоксидантної дії кверцетину, лекторка відзначила деякі властивості та ефекти препарату, встановлені дослідниками різних країн, серед яких:

1. Суттєве зниження ризику розвитку ІХС та пов'язаної з нею смерті зі збільшенням вмісту кверцетину в раціоні (дослідження Zutphen Elderly Study).
 2. Користь препарату в профілактиці та лікуванні атеросклерозу за рахунок блокування окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП) і синтезу медіаторів запалення (Роговський та співавт., 2011).
 3. Антигіпертензивна дія кверцетину в пацієнтів із підвищеним артеріальним тиском, але даний ефект відсутній в осіб із нормальними значеннями (Serban et al., 2016).
 4. Сприяння зниженню рівня глюкози у крові при цукровому діабеті та поліпшенню показників глюкозотолерантного тесту в досліді на тваринах за рахунок пригнічення кишкової адсорбції глюкози, підвищення секреції інсуліну та чутливості клітин до нього (Eid, Haddad, 2017).
 5. Антигістамінний ефект препарату, зокрема при алергічній астмі, що можна пояснити його здатністю пригнічувати вивільнення гістаміну тучними клітинами і базофілами, а також протизапальними та бронхолітичними властивостями (Joskova et al., 2011; Shishehbor et al., 2014).
 6. Противірусна, антибактеріальна та імуномодулювальна дія в досліді *in vitro* (Kaul et al., 1985; Nieman et al., 2007).
 7. В онкологічних хворих навіть відносно низькі дози кверцетину специфічно інгібують проліферацію пухлинних клітин (Jeong et al., 2009).
 8. Позитивний вплив препарату на цикли сну, анксиолітичний та антидепресивний ефекти за рахунок активації 5-HT_{1A} рецепторів в експериментах на тваринах (Kambe et al., 2010).
- Таким чином, мультимодальна дія кверцетину пояснює ефективність його застосування у пацієнтів із високим рівнем коморбідності.



Завідувачка кафедри неврології, дитячої неврології та медичної генетики **Ташкентського педіатричного медичного інституту, головний невролог МОЗ Республіки Узбекистан, д. мед. н., професорка Йокутхон Набієвна Маджидова** поділилася досвідом діагностики і лікування гострого інсульту в умовах пандемії COVID-19. Доцільно зауважити, що за авторством Й.Н. Маджидової нещодавно вийшла у світ монографія «Інсульт. Стандарти діагностики та лікування в умовах COVID-19».

Діагностика й лікування гострого інсульту в умовах пандемії COVID-19

Професорка зазначила, що коронавірус SARS-CoV-2 вражає не лише респіраторний тракт, але й ЦНС, що спричиняє неврологічні розлади. Це відбувається двома шляхами: внаслідок проникнення вірусу безпосередньо у ЦНС, а також через імунні механізми, адже розвиток цитокінового шторму під час COVID-19 підвищує проникність гематоенцефалічного бар'єра. Це відкриває шлях вірусам, бактеріям, імунним клітинам, токсичним метаболітам та прозапальним агентам у структури ЦНС, що може спричинити появу

неврологічної симптоматики без безпосереднього проникнення SARS-CoV-2. Клінічно ураження ЦНС у пацієнтів із COVID-19 може проявлятися головним болем, запамороченням, атаксією, судомами. Важливо, що характерні симптоми COVID-19 у частини хворих з'являються через деякий час після неврологічних (Mao et al., 2020).

Лекторка звернула увагу на можливість розвитку в пацієнтів із COVID-19 гострої некротизувальної геморагічної енцефалопатії, яку можна виявити за допомогою комп'ютерної томографії головного мозку без контрастування (характерна особливість — симетричні багатовогнищеві ураження з обов'язковим залученням зорового бугра). Це вельми рідке ускладнення раніше виявляли у хворих на грип. У випадку COVID-19 його розвиток пов'язують із внутрішньочерепним цитокіновим штормом, який руйнує гематоенцефалічний бар'єр, при цьому пряма вірусна інвазія або парайфекційна демієлінізація не відбувається. Якщо енцефаліти під час COVID-19 характеризуються запальним процесом у речовині мозку внаслідок прямої дії вірусного агента, то дисемінований енцефаломієліт корелює з реакцією гіперчутливості до вірусу (Poyiadji et al., 2020; Filatov et al., 2020).

На додачу, Й.Н. Маджидова відзначила підвищення частоти інсультів на тлі COVID-19, причому в таких пацієнтів симптоми коронавірусної хвороби часто відсутні або незначні. Зростання ризику розвитку інсульту під час COVID-19 можна пояснити підвищенням у хворих згортання крові, потужним виділенням прозапальних агентів та ураженням судинного ендотелію. Гіперкоагуляція — часто єдина ознака COVID-19, особливо у безсимптомних та малосимптомних пацієнтів (Jin et al., 2020). Відповідно до госпітальної статистики США, у квітні 2020 р. за два тижні кількість інсультів та інфарктів серед осіб віком до 40 років була у сім разів вищою, ніж за аналогічні періоди в 2018 та 2019 рр. У молодих людей інсульт може стати першим і єдиним симптомом коронавірусної хвороби.

Якщо пацієнт із неврологічною симптоматикою при поступленні до медичного закладу має підозру на COVID-19, він мусить вдягнути медичну маску та бути ізольований в окреме приміщення. Персонал має вжити термінових заходів із застосування засобів індивідуального захисту. Хворому без зволікань треба провести тестування на SARS-CoV-2. Зайві контакти пацієнта з персоналом, родиною та іншими хворими у стаціонарі мають бути обмежені. Особам у критичному стані (набряк ГМ, дислокаційний синдром, коми, інсульти тощо) в разі підтвердження COVID-19 виконують ретельний моніторинг (IDSA, 2020).

У лікуванні неврологічних ускладнень COVID-19 необхідно вживати реанімаційних заходів та проводити патогенетичну нейротропну терапію із включенням у терапевтичний комплекс, окрім противірусних та імуномодулювальних засобів, препаратів нейрометаболическої дії, зокрема кверцетину.

Ефективність кверцетину в профілактиці інсульту та в умовах пандемії COVID-19

Спікерка відзначила кверцетин як засіб, що має доказову базу в профілактиці інсульту, а в умовах пандемії COVID-19 може бути також корисним завдяки противірусним властивостям. Кверцетин є інгібітором низки оксидазних ферментів, переважно ліпоксигеназ, потужним антиоксидантом, а також сприяє збільшенню вмісту NO у клітинах ендотелію. Це зумовлює протизапальні, імуномодулювальні, протипалергічні, кардіо-/нейропротекторні, регенеративні, антиульцерогенні та нефропротекторні властивості кверцетину. Позитивний вплив кверцетину на функції ендотелію значною мірою визначає його ефективність під час інсульту. Отже, кверцетин — нейропротектор нового покоління, що чинить патогенетичну дію в осіб із гострим інсультом.

Противірусна активність кверцетину наразі є предметом спеціальних досліджень. «У клітині є замок, та у вірусу є від нього ключ, але кверцетин заклеює замок», — так образно описав ситуацію М. Крет'єн (М. Chrétien), що разом із М. Мбікаєм (М. Mbikay) запропонували використання кверцетину в пацієнтів із COVID-19. Вони зацікавилися кверцетином ще у 1990-х рр., коли виявили, що ця сполука знижує активність гену PCSK9 — головного регулятора холестерину в крові. Пізніше вчені встановили, що кверцетин порушує проникнення деяких вірусів у клітини людини (Qiu et al., 2016).

Спікерка відзначила, що в Узбекистані, як і в Україні, наявні три лікарські форми кверцетину: **Квертин** (таблетки 40 мг), **Кверцетин** (гранули 0,04 г/1 г), а також **Корвітин®** (ліофілізат для розчину для ін'єкцій 0,5 г флакон), що є оригінальною та єдиною у світі формою кверцетину для в/в введення (ПАТ НВЦ «БХФЗ»).

Наприкінці доповіді професорка Й.Н. Маджидова акцентувала на важливості нормалізації артеріального тиску та маси тіла, здорового харчування, відмови від куріння, регулярної фізичної активності задля профілактики інсульту. А для запобігання інсульту в умовах пандемії COVID-19 може бути рекомендоване приймання перорального кверцетину.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**



Основні аспекти призначення антиаритмічної терапії при фібриляції передсердь

За матеріалами X ювілейної науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (1-3 липня 2020 року)

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніший тип аритмії, медикаментозна корекція якої потребує виваженого та індивідуального підходу. Сучасні фармакологічні можливості відновлення синусового ритму та його безпечного і тривалого контролю у форматі «питання – відповіді» розглянули к. мед. н. Олена Миколаївна Романова та к. мед. н. Таїсія Вячеславівна Гетьман (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ).

? Які основні етапи діагностичного пошуку при ФП?

Цілком зрозуміло, що після отриманих вперше лікарем скарг пацієнта та даних анамнезу стосовно перебоїв у роботі серця або прискореного серцебиття насамперед потрібно зафіксувати це порушення ритму на електрокардіограмі (ЕКГ) або виявити його при холтеровському моніторингу ЕКГ. Тривалий ЕКГ-моніторинг слід проводити для оцінки зв'язку симптомів з епізодами ФП, а також відповідності рівня контролю за симптомними хворими (Па, С).

До того ж обов'язкове повне кардіоваскулярне обстеження, що включає аналіз анамнезу хвороби, ретельне клініко-лабораторне дослідження пацієнта та аналіз його супутніх патологічних станів. Все це є основою для подальшого вибору лікувальної тактики, зокрема визначення необхідності застосування антиаритмічної терапії.

? Які категорії пацієнтів із ФП потребують антиаритмічних препаратів для постійного приймання, а які лише для відновлення синусового ритму?

Пацієнтам із рідкісними пароксизмами ФП регулярне застосування антиаритмічних препаратів (ААП) не показано. За визначенням Європейського товариства кардіологів (ESC) 2012 р., рідкісними називають такі пароксизми ФП, що виникають із частотою від одного разу на місяць до одного разу на рік.

Звісно, особи з персистувальною формою ФП у більшості випадків потребують постійного приймання ААП. Так, на сьогодні відома спеціальна бальна шкала оцінки прогнозу швидкості переходу пароксизмальної форми ФП у персистувальну. Наявність серцевої недостатності (СН) чи перенесеної транзиторної ішемічної атаки оцінюється у 2 бали, а вік >75 років, хронічне обструктивне захворювання легень та артеріальна гіпертензія (АГ) – в 1 бал. Якщо пацієнт із пароксизмальною формою ФП за цією шкалою отримує більш ніж 5 балів, ризик розвитку персистувальної форми ФП протягом року зростає вдвічі (Sees et al., 2010).

? Яким ААП віддають перевагу при профілактиці рецидивів ФП?

Вибір ААП має ґрунтуватися на ретельній оцінці загального стану пацієнта із врахуванням його коморбідності, серцево-судинного ризику й потенціалу для серйозних проаритмогенних ефектів та екстракардіальних ускладнень. В останніх європейських рекомендаціях (ESC, 2016) пропонується достатньо великий вибір ААП (дронедарон, флекаїнід, пропафенон або соталол) для профілактики рецидивів симптомної ФП в осіб із мінімально вираженими структурними змінами міокарда (І, А).

Так, перед вибором ААП обов'язковим є визначення товщини стінки лівого шлуночка (ЛШ) за допомогою ехокардіографії. Також важливим критерієм гіпертрофії ЛШ є індекс маси міокарда ЛШ, який в нормі для жінок становить <95 г/м², у чоловіків – менш ніж 115 г/м².

? Які стратегії фармакологічної кардіоверсії є найбільш доцільними при ФП?

На сьогодні, особливо в амбулаторних умовах, актуальною є медикаментозна кардіоверсія за стратегією «таблетка в кишені», яка передбачає приймання навантажувальної дози ААП. Такий підхід зазвичай використовують у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою та нечастими епізодами ФП. Також перший раз стратегію «таблетка в кишені» бажано застосовувати у стаціонарних умовах для оцінки ЕКГ

в динаміці й запобігання виникненню можливих проаритмогенних ефектів ААП.

Сучасними антиаритміками, які застосовують у межах стратегії «таблетка в кишені», є флекаїнід та пропафенон (Пропанорм). Слід зауважити, що в уніфікованому клінічному протоколі з ведення пацієнтів із ФП зазначено, що пропафенон (Пропанорм) довів свою ефективність щодо відновлення синусового ритму. Так, за наявності гіпертрофії стінки ЛШ <1,4 см або її відсутності препаратом вибору при пароксизмі ФП є пропафенон. За його неефективності рекомендовано призначати аміодарон або соталол. Якщо ж гіпертрофія стінки ЛШ становить >1,4 см, доцільно використовувати аміодарон.

Пропафенон (Пропанорм) – єдиний ААП класу ІС із β-адреноблокувальною активністю. За результатами клінічних досліджень, пероральна форма пропафенону в дозі 450-600 мг безпечно (до 0,2% випадків трансформації у тріпотіння передсердь) та ефективно відновлює синусовий ритм при ФП в амбулаторних умовах.

Також пропафенон перешкоджає виникненню рецидиву аритмії за рахунок сповільнення проходження імпульсу в синоатріальному та атріовентрикулярному вузлах, передсердях та волокнах Пуркінє.

? Які існують схеми приймання ААП відповідно до стратегії «таблетка в кишені»?

Насправді, описано достатньо велику кількість таких схем, але найбільш уживаними є дві запропоновані ESC:

- приймання пропафенону в дозі 150 мг тричі на добу з інтервалом вісім годин;
- початкове застосування пропафенону в навантажувальній дозі 300 мг, потім через одну годину – 150 мг і через 4-6 годин – ще 150 мг.

В Інституті кардіології імені М.Д. Стражеска під керівництвом професора О.С. Сичова було проведено дослідження, за результатами якого запропоновано власну схему використання пропафенону (Пропанорму): **початкове приймання препарату в дозі 300 мг, через 1 годину – 150 мг, іще через годину – знову 150 мг.** При застосуванні стратегії «таблетка в кишені» у стаціонарі важливо перед кожною наступною дозою записати ЕКГ і провести аналіз серцевого ритму. Якщо пацієнт на тлі постійного використання пропафенону змушений прийняти його навантажувальну дозу за умови появи епізоду ФП, слід пам'ятати, що максимальна добова доза пропафенону становить 900 мг.

За даними порівняльного дослідження щодо ефективності медикаментозної кардіоверсії при використанні різноманітних ААП було показано, що через одну годину після перорального приймання пропафенону та парентерального введення аміодарону ефективність цих препаратів зівставна. При цьому вже через чотири години після використання ефективність пропафенону виявилася на 20% вищою порівняно із аміодароном (Kochiadakis et al., 2007).

Подібні результати спостерігалися у власному дослідженні, коли вже через годину після перорального приймання пропафенону (Пропанорму) його ефективність становила 54%, а через добу – 86% (Сичов, Романова, 2017).

? Які є протипоказання до застосування стратегії «таблетка в кишені» для відновлення синусового ритму?

Серед абсолютних протипоказань виділяють такі, як дисфункція синусового чи атріовентрикулярного вузлів, блокада ніжок пучка Гіса, подовження інтервалу QT, синдром Бругада, гострий коронарний синдром, декомпенсована хронічна СН. До відносних належать бронхіальна

астма та обструктивний бронхіт, коли ААП не застосовують у період загострення цих хвороб.

? Якою є тривалість протирецидивної антиаритмічної терапії при ФП та які показники слід контролювати?

Протирецидивна антиаритмічна терапія триває доти, доки вона потрібна. При цьому ААП слід обирати з огляду на коморбідну патологію пацієнта, кардіоваскулярний ризик, а також потенційні проаритмогенні та екстракардіальні токсичні ефекти ААП.

Відповідно до вітчизняних рекомендацій, пропафенон призначають у стандартній дозі 150 мг тричі на добу з можливим збільшенням дозування до 300 мг двічі на день.

В європейських настановах допускається застосування препарату по 300 мг тричі на добу. У клінічній практиці таку високу дозу пропафенону для протирецидивної терапії ФП використовують рідко. Відповідно до рекомендацій ESC (2020), перед призначенням препарату та через 2-3 тижні потрібно провести ЕКГ. Також при тривалій антиаритмічній терапії обов'язковими є виконання ехокардіографії та контроль кліренсу креатиніну один раз на рік. Пропафенон інтактний до щитоподібної залози та, на відміну від аміодарону, не потребує контролю її стану.

Підтримувальну терапію можна застосовувати в амбулаторних умовах.

В осіб із помірною печінковою недостатністю терапію пропафеноном варто починаати з 150 мг/добу. За потреби дозу збільшують до 150 мг двічі на добу через чотири дні. У разі тривалого використання препарату в пацієнтів із нормальною функцією нирок та печінки можна розглянути зниження дози (150 мг двічі на добу), якщо протягом трьох місяців на тлі постійного лікування не було пароксизмів ФП.

? Яким чином можна попередити виникнення проаритмогенних ефектів ААП?

По-перше, за можливості варто уникати тривалого і безперервного застосування ААП, а також призначати їх безконтрольно на довгий період часу. Важливо здійснювати періодичний контроль ЕКГ для оцінки частоти ритму, тривалості інтервалу QT та комплексу QRS, виявлення можливих атріовентрикулярних блоkad. На додачу, слід підбирати мінімальні, але ефективні дози ААП.

По-друге, необхідна адекватна оцінка співвідношення користь/ризик при застосуванні антиаритмічної терапії. Вона не рекомендована пацієнтам із подовженим інтервалом QT або клінічно значущою дисфункцією синоатріального чи атріовентрикулярного вузлів за відсутності в них електрокардіостимулятора.

Отже, оптимальна антиаритмічна терапія має бути детально продуманою, обґрунтованою, максимально дієвою, з мінімальними побічними ризиками. Цим вимогам відповідає сучасний ААП пропафенон (Пропанорм) із високим профілем безпеки та клінічної ефективності, що дозволяє успішно лікувати різноманітні порушення серцевого ритму, зокрема ФП.

Підготувала Людмила Онішук



ПРОПАНОРМ®

пропафенон

Препарат вибору* у хворих з фібриляцією передсердь для^{1,2}:

- швидкого купірування пароксизму;
- використання в стратегії «пігулка в кишені»;
- підтримки синусового ритму

Включений в європейські та національні рекомендації^{1,2}

Пропанорм®
Лікарська форма: таблетки, вкриті оболонкою. **Склад:** діюча речовина: пропафенону гідрохлорид; 1 таблетка містить пропафенону гідрохлориду 150 мг або 300 мг. **Фармакотерапевтична група:** препарати для лікування захворювань серця. Антиаритмічні препарати ІС класу. Код АТХ С01 В С03. **Показання:** профілактика та лікування вентрикулярних аритмій, пароксизмальних суправентрикулярних тахіаритмій, включаючи пароксизмальну форму тріпотіння/фібриляції передсердь та пароксизмальні кругові тахікардії із залученням АВ-вузла або додаткових провідних шляхів, при неефективності стандартної терапії або протипоказаннях для її проведення. **Протипоказання:** Гіперчутливість до пропафенону або до будь-якого іншого компонента препарату; вивалений синдром Бругада; виліток інфаркту міокарда за останні 3 місяці; значне органічне захворювання серця, таке як неконтрольована хронічна серцева недостатність (фракція викиду лівого шлуночка <35%), кардіогенний шок (якщо він не спричинений аритмією); тяжка симптоматична брадикардія; неконтрольовані електролітні порушення (наприклад порушення метаболізму калію); тяжкі обструктивні захворювання легень; тяжка артеріальна гіптензія; дисфункція синусового вузла, порушення передсердної провідності, АВ-блокада II ступеня або вище, блокада пучка Гіса або дистальна блокада при відсутності штучного водія ритму; одночасне застосування з ритонавіром; міастенія гравіс; тяжка печінкова недостатність. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Інформація наведена скорочено. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу ознайомтеся, будь ласка з інструкцією. Наказ МОЗ України №817 від 27.04.2018. Р.П. №UA/5421/01/01, UA/5421/01/02**

* у хворих без виражених структурних захворювань серця
1. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь». Наказ МОЗ України № 597 від 15.06.2016.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво ТРО.МЕД.ЦС Прага а.с. в Україні, вул. Межигірська, буд. 7/16, м.Київ, 04071, тел.: +38 044 364 57 59, office@promedcs.ua, www.promedcs.ua

PRO.MED.CS
Praha a.s.

INNOVATION & CARE
WWW.PROMEDCS.COM

Діагностика та корекція залізодефіцитних станів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Прихований дефіцит заліза серед дорослого населення навіть у країнах Європи становить 30-40%. При цьому дуже часто залізодефіцит плутають з анемією. Саме тому в даному контексті доречною є паралель із капітаном «Титаніка», який бачив лише верхівку айсберга, а тому вважав, що небезпека ще далеко.

Залізодефіцит та його маркери

Якщо розглянути етапи розвитку залізодефіциту (за Гейнріхом), то так званий **прелатентний дефіцит заліза** характеризується відсутністю анемії — гемоглобіновий і транспортний фонд збережено, сидеропенічний синдром не виявляється, рівень сироваткового заліза у нормі. При цьому знижені запаси заліза в організмі, тобто спостерігається зменшення концентрації феритину.

Наступним етапом є **латентний дефіцит заліза**, для якого також характерне збереження гемоглобінового фонду (анемія відсутня). Натомість спостерігаються клінічні ознаки сидеропенічного синдрому, зниження рівня сироваткового заліза, підвищення загальної залізов'язувальної здатності сироватки, тоді як еритроцити можуть бути мікроцитарними та гіпохромними.

Останнім етапом є саме **залізодефіцитна анемія**.

Слід підкреслити, що надзвичайно важлива роль заліза в організмі як мікроелемента визначається тим, що воно входить до складу крові та понад ста ферментів. Основними функціями залізовмісних молекул є:

- транспорт електrolітів, основні енергетичні та обмінні процеси у клітинах печінки та міокарда (цитохроми, залізосеропротейди);
- транспорт та депонування кисню (міоглобін, гемоглобін тощо);
- участь у формуванні активних центрів окисно-відновних ферментів (оксидази, гідролази та ін.);
- плазматичний транспорт (включає трансферитинове залізо та становить приблизно 0,1% заліза від загального об'єму в організмі);
- забезпечення функцій імунотропних клітин;
- регуляція гомеостазу заліза (нещодавно відкриті протеїни HFE та гепцидин).

При цьому варто пам'ятати, що запас заліза існує у формі феритину (як резерв, що легко мобілізується) або гемосидерину (як резерв, що важко мобілізується) (Ганц та співавт., 2002). Зменшення запасного фонду заліза характеризується зниженням феритину сироватки. На думку багатьох дослідників, лише одного цього показника достатньо для виявлення анемії, але підвищення феритину як гострофазового білка за наявності в організмі запального процесу може маскувати дефіцит заліза. При лихоманці, гострому та хронічному запаленні, інфекціях із субклінічним перебігом, ревматоїдному артриті, гострих та хронічних захворюваннях печінки,

а також вагітності зниження феритину сироватки може не відповідати ступеню анемії. До того ж концентрація феритину інколи зменшується при гіпотиреозі та дефіциті вітаміну С. Своєю чергою другим важливим показником анемії є зниження насичення залізом трансферину (<20%).

Анемія/залізодефіцит та прогноз у хворих на серцеву недостатність

В сучасних основоположних документах щодо діагностики й лікування серцевої недостатності (СН) залізодефіцит та анемія набули статусу окремої коморбідності. Тобто вони пов'язані з гіршими наслідками для здоров'я, більш складним клінічним веденням і підвищеними витратами на охорону здоров'я.

Анемія поширена при СН і може передвіщати її несприятливий прогноз. Відомо, що у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) навіть легка форма анемії асоційована з погіршенням симптомів, зниженням якості життя та виживаності, обмеженням функціональних можливостей і підвищенням функціонального класу (ФК) ХСН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Так, під час 6-місячного спостереження в широкій невідбірній амбулаторній когорті осіб із СН вищі показники загальної смертності були виявлені у пацієнтів із персистувальною (58% проти 31%, $p < 0,0001$) або інцидентною анемією (45% проти 31%, $p < 0,0001$) порівняно з тими, хто не мав анемії (Tang et al., 2008).

Ці спостереження свідчать про те, що анемія у хворих на СН є недостатньо визнаною та недооціненою. Наявність стійкої анемії зумовила найменшу виживаність серед пацієнтів із СН порівняно із тими, в кого анемія відсутня, або ж її було усунено. Загалом встановлено, що в осіб із наявною анемією рівень віддаленої смертності був у 2,43 рази вище, ніж у пацієнтів, в яких анемії вдалося позбутися через шість місяців спостереження (Tang et al., 2008).

Взаємозв'язок між анемією та прогнозом СН оцінювали у дослідженні за участю 1061 пацієнта з розвинутою СН (ФК III або IV за NYHA) та фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) <40%. У результаті багатоваріантного аналізу з коригуванням відомих прогностичних факторів СН низький гемоглобін (Hb) виявився незалежним прогностиком смертності.

Зокрема, рівні Hb у крові >14,8 г/дл асоціювалися зі зниженням виживаності хворих на СН протягом року приблизно на 20% (тобто навіть за відсутності анемії

може мати місце залізодефіцит); концентрації Hb 13,7-14,8 г/дл зумовлювали погіршення річної виживаності на 20-25%, тоді як Hb 12,3-13,6 та <12,3 г/дл — на 40% (Horwich et al., 2002).

Результатами останніх досліджень підтверджено, що функціональний дефіцит заліза незалежно пов'язаний зі зростанням ризику захворюваності та смертності у пацієнтів старших вікових груп із СН та наявністю анемії. Згідно з аналізом даних 4103 пацієнтів віком >65 років із СН встановлено, що залізодефіцит, незалежно від наявності анемії, корелює з летальними наслідками в осіб похилого віку із СН (Ambrosy et al., 2019).

Загальні положення терапії

1. Поповнювати «втрачене» залізо за допомогою дієти нераціонально, а інколи навіть небезпечно. Для природного відновлення запасів заліза в організмі після пологів потрібно 4-5 років, а після рясної менструації — до півроку.

2. Залізо краще абсорбується у складі їжі (м'ясо, м'ясопродукти), ніж поза ним.

3. Абсорбція негемового заліза визначається дієтою та особливостями шлунково-кишкової секреції. Таке залізо утворюється із комплексів Fe (III) та знаходиться під впливом обміну залізов'язувальних білків, як-то трансферин, муцини, інтегрини тощо.

Переваги несольових препаратів Fe (III):

- Fe (III) переноситься на трансферин та феритин безпосередньо із препарату, потім депонується; це пояснює неможливість передозування препаратів на відміну від сольових сполук заліза, всмоктування яких відбувається за градієнтом концентрації;
- Fe (III) не утворює шкідливих вільних радикалів при надходженні до організму, на відміну від Fe (II), що зумовлює високу переносимість.

Щодо критеріїв початку терапії, на сьогодні немає загальноприйнятого граничного значення для початку лікування. Але у клінічних дослідженнях зазвичай використовують наступні порогові точки: феритин сироватки <100 мкг/л (<300 мкг/л, якщо насичення залізом трансферину <20%). Анемія діагностується при зниженні концентрації гемоглобіну в крові (<130 г/л у чоловіків, <120 г/л у жінок) при одночасному зменшенні кількості еритроцитів та/або зміні їхнього якісного складу.

Поширеність анемії та залізодефіциту в популяції хворих на ХСН коливається від 22 до 37% та від 20 до 73% відповідно. Приблизно кожен третій пацієнт із ХСН, в якого діагностовано



О.А. Коваль

сидеропенію, не має анемії. Водночас не всі особи з ХСН та анемією демонструють залізодефіцитний стан. Так, орієнтовно 43-68% пацієнтів із ХСН та анемією дійсно мають супутній залізодефіцит, тоді як у 14-35% хворих на анемію визначають нормальний рівень циркулюючого заліза (але інші показники залізодефіциту при цьому в більшості випадків не вивчали).

Встановлено, що захворюваність на анемію при ХСН не залежить від етіології та фенотипу ХСН. Окрім того, анемія/залізодефіцит асоційовані з низькою функціональною спроможністю та якістю життя пацієнтів, а також підвищеними ризиками госпіталізації та смертності від прогресування ХСН. Необхідно відзначити, що залізодефіцит є потужнішим предиктором несприятливого перебігу ХСН, ніж анемія.

Результати досліджень

У проспективному неконтрольованому відкритому дослідженні лікування внутрішньовенним (в/в) препаратом заліза привело до зростання середніх рівнів Hb з 11,2 до 12,6 г/дл, феритину сироватки — з 87 до 217 мкг/л, насичення трансферину — з 16,0 до 24,6%. Також було виявлено значну кореляцію між збільшенням вмісту Hb та покращенням показників якості життя. Середній бал за міннесотським опитувальником для оцінки якості життя хворих на СН (MLHF) зменшився з 33 до 19, а середня дистанція у тесті з 6-хвилинною ходьбою збільшилася із 242 до 286 м (Bolger et al., 2006).

У дослідженні FERRIC-HF було продемонстровано, що у пацієнтів із ХСН та дефіцитом заліза в/в терапія сахаратом заліза протягом 16 тижнів добре переносилася, покращувала показники фізичної витривалості та зменшувала виразність симптомів (Okonko et al., 2008).

Корисні ефекти карбоксимальтози заліза вивчали у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) та дефіцитом заліза у межах дослідження тривалістю 15 місяців. Загалом було підтверджено гіпотезу щодо сприятливих довгострокових ефектів терапії на толерантність до фізичних вправ та нормальну серцеву діяльність.

У хворих на ЛАГ із залізодефіцитом парентеральне введення карбоксимальтозного Fe (1-3 інфузії) сприяло поліпшенню показників тесту з 6-хвилинною ходою вже через два місяці та зниженню рівнів NT-proBNP на тлі відмінної переносимості препарату (Kramer et al., 2019).

У педіатричній практиці в 42 пацієнтів із СН (середній вік – 8,1 року), дилатаційною кардіоміопатією та вадами серця терапія добре переносилася і покращувала функціональний стан хворих (Singh et al., 2019).

Клінічна та гематологічна корекція залізодефіциту

У настанові ESC (2016), а також консенсусному документі Української асоціації фахівців з серцевої недостатності (Воронков та спіавт., 2020) надано наступні рекомендації. У пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ II-III ФК (згідно з NYHA) за наявності дефіциту заліза (феритин <100 нг/мл, або ж 100-299 нг/мл, якщо сатурація залізом трансферину становить <20%) в/в введення заліза із замісною метою є раціональним для підвищення функціонального статусу та якості життя (клас рекомендації IIb, рівень доказовості B).

Застосування препаратів заліза всередину хворим на маніфестну ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за наявності залізодефіциту з метою поліпшення перебігу СН недоцільне, оскільки останній ефект не був доведений у рандомізованих клінічних дослідженнях. В осіб із ХСН та супутньою анемією не слід призначати

еритропоетин-стимулювальні агенти для поліпшення прогнозу виживаності. Корекцію залізодефіциту проводять шляхом в/в введення препаратів заліза.

Отже, основою терапії залізодефіциту є в/в терапія препаратами заліза на сахаратній основі.

Оскільки наразі в Україні відсутній в/в препарат із залізо-мальтозним комплексом із доведеною у більшості досліджень ефективністю та рекомендований до застосування у настановах ESC (2016), варіантом вибору є аналогічний в/в препарат тривалентного залізо-сахаратного комплексу Суфер.

Суфер – препарат заліза для в/в введення, який слугує для швидкої клінічної та гематологічної корекції дефіциту Hb. Проте ця спрямованість, що наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, з огляду на вищевикладене здається занадто вузькою. Адже Hb є тією самою «верхівкою айсберга», тоді як використання препарату дозволяє коригувати не тільки дефіцит Hb, але й, власне, залізодефіцит, тобто розтопити сам айсберг.

Суфер випускають у вигляді розчину для в/в введення (1 мл розчину містить 20 мг заліза у вигляді заліза (III) гідроксид сахарозного комплексу без декстрину) як у формі ампул по 100 мг (5 мл) № 5, так і в інноваційній упаковці – флаконі по 200 мг (10 мл) разом зі спеціальним розчинником 0,9% NaCl-Солювен 100 мл.

Показаннями до застосування препарату Суфер є залізодефіцитні стани:

- за потреби швидкого поповнення заліза;
- у пацієнтів, які не переносять або не дотримуються регулярного приймання пероральних препаратів заліза;
- за наявності активних запальних захворювань травного тракту, коли пероральні препарати заліза неефективні.

Суфер вводять виключно в/в шляхом тривалої ін'єкції або крапельно, а також у венозну ділянку діалізної системи. Переваги має крапельна інфузія, оскільки пов'язана з нижчим ризиком артеріальної гіпотензії та меншою небезпекою потрапляння розчину до навколівенозного простору.

Безпосередньо перед введенням Суфер необхідно розвести у 0,9% розчині натрію хлориду. Оптимальна доза 200 мг в одному флаконі разом зі спеціальним розчинником – 0,9% NaCl-Солювен 100 мл.

Стосовно розрахунку дози, найбільш досконалою формулою обчислення загального дефіциту заліза в організмі для в/в корекції є:

1. Загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) × (нормальний рівень Hb – рівень Hb пацієнта) (г/л) × 0,24 + депоноване залізо (мг).

2. Для пацієнтів із масою тіла <35 кг: нормальний рівень становить Hb 130 г/л, кількість депонованого заліза – 15 мг/кг маси тіла.

3. Для хворих із масою тіла >35 кг нормальний рівень становить Hb 150 г/л, кількість депонованого заліза – 500 мг.

4. Загальний об'єм препарату Суфер, що необхідно ввести (в мл) = загальний дефіцит заліза (мг) / 20 (мг/мл).

Доцільно зауважити, що не допускається введення повної терапевтичної дози препарату (тобто такої, яка б повністю компенсувала брак заліза в організмі хворого) у вигляді одномоментної інфузії.

Висновки

1. Виправданою й доцільною є зміна концепції корекції анемії корекцією залізодефіциту.

2. У кардіологічних хворих дефіцит заліза зустрічається часто, не обмежується СН, має значення у патогенезі ішемії та достовірно негативно пов'язаний із прогнозом.

3. Для діагностики залізодефіциту не можна обмежуватися загальним аналізом крові та навіть рівнем заліза сироватки. Необхідний аналіз концентрації трансферину, феритину та насичення залізом трансферину з урахуванням наявності запалення або інших модулювальних клінічних станів.

4. Поповнення дефіциту заліза відбувається повільно, оскільки є наслідком тривалих процесів, тому потребує обов'язкового медикаментозного лікування.

5. За швидкістю поповнення, засвоєння та переносимістю парентеральні препарати заліза (Суфер) є варіантами вибору й можуть легко та безпечно використовуватися в амбулаторній практиці.



Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

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



ПОДВІЙНА ТЕРАПІЯ



Інформація про ліки є лише інформацією і не є рекомендацією щодо лікування.
Фармацевтична компанія не несе відповідальності за використання ліків без рекомендації лікаря.
Адреса: РТМКО, Україна, вул. Солом'яний Замосток, 14/15/16/17/18/19/20/21/22/23/24/25/26/27/28/29/30/31/32/33/34/35/36/37/38/39/40/41/42/43/44/45/46/47/48/49/50/51/52/53/54/55/56/57/58/59/60/61/62/63/64/65/66/67/68/69/70/71/72/73/74/75/76/77/78/79/80/81/82/83/84/85/86/87/88/89/90/91/92/93/94/95/96/97/98/99/100/101/102/103/104/105/106/107/108/109/110/111/112/113/114/115/116/117/118/119/120/121/122/123/124/125/126/127/128/129/130/131/132/133/134/135/136/137/138/139/140/141/142/143/144/145/146/147/148/149/150/151/152/153/154/155/156/157/158/159/160/161/162/163/164/165/166/167/168/169/170/171/172/173/174/175/176/177/178/179/180/181/182/183/184/185/186/187/188/189/190/191/192/193/194/195/196/197/198/199/200/201/202/203/204/205/206/207/208/209/210/211/212/213/214/215/216/217/218/219/220/221/222/223/224/225/226/227/228/229/230/231/232/233/234/235/236/237/238/239/240/241/242/243/244/245/246/247/248/249/250/251/252/253/254/255/256/257/258/259/260/261/262/263/264/265/266/267/268/269/270/271/272/273/274/275/276/277/278/279/280/281/282/283/284/285/286/287/288/289/290/291/292/293/294/295/296/297/298/299/300/301/302/303/304/305/306/307/308/309/310/311/312/313/314/315/316/317/318/319/320/321/322/323/324/325/326/327/328/329/330/331/332/333/334/335/336/337/338/339/340/341/342/343/344/345/346/347/348/349/350/351/352/353/354/355/356/357/358/359/360/361/362/363/364/365/366/367/368/369/370/371/372/373/374/375/376/377/378/379/380/381/382/383/384/385/386/387/388/389/390/391/392/393/394/395/396/397/398/399/400/401/402/403/404/405/406/407/408/409/410/411/412/413/414/415/416/417/418/419/420/421/422/423/424/425/426/427/428/429/430/431/432/433/434/435/436/437/438/439/440/441/442/443/444/445/446/447/448/449/450/451/452/453/454/455/456/457/458/459/460/461/462/463/464/465/466/467/468/469/470/471/472/473/474/475/476/477/478/479/480/481/482/483/484/485/486/487/488/489/490/491/492/493/494/495/496/497/498/499/500/501/502/503/504/505/506/507/508/509/510/511/512/513/514/515/516/517/518/519/520/521/522/523/524/525/526/527/528/529/530/531/532/533/534/535/536/537/538/539/540/541/542/543/544/545/546/547/548/549/550/551/552/553/554/555/556/557/558/559/560/561/562/563/564/565/566/567/568/569/570/571/572/573/574/575/576/577/578/579/580/581/582/583/584/585/586/587/588/589/590/591/592/593/594/595/596/597/598/599/600/601/602/603/604/605/606/607/608/609/610/611/612/613/614/615/616/617/618/619/620/621/622/623/624/625/626/627/628/629/630/631/632/633/634/635/636/637/638/639/640/641/642/643/644/645/646/647/648/649/650/651/652/653/654/655/656/657/658/659/660/661/662/663/664/665/666/667/668/669/670/671/672/673/674/675/676/677/678/679/680/681/682/683/684/685/686/687/688/689/690/691/692/693/694/695/696/697/698/699/700/701/702/703/704/705/706/707/708/709/710/711/712/713/714/715/716/717/718/719/720/721/722/723/724/725/726/727/728/729/730/731/732/733/734/735/736/737/738/739/740/741/742/743/744/745/746/747/748/749/750/751/752/753/754/755/756/757/758/759/760/761/762/763/764/765/766/767/768/769/770/771/772/773/774/775/776/777/778/779/780/781/782/783/784/785/786/787/788/789/790/791/792/793/794/795/796/797/798/799/800/801/802/803/804/805/806/807/808/809/810/811/812/813/814/815/816/817/818/819/820/821/822/823/824/825/826/827/828/829/830/831/832/833/834/835/836/837/838/839/840/841/842/843/844/845/846/847/848/849/850/851/852/853/854/855/856/857/858/859/860/861/862/863/864/865/866/867/868/869/870/871/872/873/874/875/876/877/878/879/880/881/882/883/884/885/886/887/888/889/890/891/892/893/894/895/896/897/898/899/900/901/902/903/904/905/906/907/908/909/910/911/912/913/914/915/916/917/918/919/920/921/922/923/924/925/926/927/928/929/930/931/932/933/934/935/936/937/938/939/940/941/942/943/944/945/946/947/948/949/950/951/952/953/954/955/956/957/958/959/960/961/962/963/964/965/966/967/968/969/970/971/972/973/974/975/976/977/978/979/980/981/982/983/984/985/986/987/988/989/990/991/992/993/994/995/996/997/998/999/1000/1001/1002/1003/1004/1005/1006/1007/1008/1009/1010/1011/1012/1013/1014/1015/1016/1017/1018/1019/1020/1021/1022/1023/1024/1025/1026/1027/1028/1029/1030/1031/1032/1033/1034/1035/1036/1037/1038/1039/1040/1041/1042/1043/1044/1045/1046/1047/1048/1049/1050/1051/1052/1053/1054/1055/1056/1057/1058/1059/1060/1061/1062/1063/1064/1065/1066/1067/1068/1069/1070/1071/1072/1073/1074/1075/1076/1077/1078/1079/1080/1081/1082/1083/1084/1085/1086/1087/1088/1089/1090/1091/1092/1093/1094/1095/1096/1097/1098/1099/1100/1101/1102/1103/1104/1105/1106/1107/1108/1109/1110/1111/1112/1113/1114/1115/1116/1117/1118/1119/1120/1121/1122/1123/1124/1125/1126/1127/1128/1129/1130/1131/1132/1133/1134/1135/1136/1137/1138/1139/1140/1141/1142/1143/1144/1145/1146/1147/1148/1149/1150/1151/1152/1153/1154/1155/1156/1157/1158/1159/1160/1161/1162/1163/1164/1165/1166/1167/1168/1169/1170/1171/1172/1173/1174/1175/1176/1177/1178/1179/1180/1181/1182/1183/1184/1185/1186/1187/1188/1189/1190/1191/1192/1193/1194/1195/1196/1197/1198/1199/1200/1201/1202/1203/1204/1205/1206/1207/1208/1209/1210/1211/1212/1213/1214/1215/1216/1217/1218/1219/1220/1221/1222/1223/1224/1225/1226/1227/1228/1229/1230/1231/1232/1233/1234/1235/1236/1237/1238/1239/1240/1241/1242/1243/1244/1245/1246/1247/1248/1249/1250/1251/1252/1253/1254/1255/1256/1257/1258/1259/1260/1261/1262/1263/1264/1265/1266/1267/1268/1269/1270/1271/1272/1273/1274/1275/1276/1277/1278/1279/1280/1281/1282/1283/1284/1285/1286/1287/1288/1289/1290/1291/1292/1293/1294/1295/1296/1297/1298/1299/1300/1301/1302/1303/1304/1305/1306/1307/1308/1309/1310/1311/1312/1313/1314/1315/1316/1317/1318/1319/1320/1321/1322/1323/1324/1325/1326/1327/1328/1329/1330/1331/1332/1333/1334/1335/1336/1337/1338/1339/1340/1341/1342/1343/1344/1345/1346/1347/1348/1349/1350/1351/1352/1353/1354/1355/1356/1357/1358/1359/1360/1361/1362/1363/1364/1365/1366/1367/1368/1369/1370/1371/1372/1373/1374/1375/1376/1377/1378/1379/1380/1381/1382/1383/1384/1385/1386/1387/1388/1389/1390/1391/1392/1393/1394/1395/1396/1397/1398/1399/1400/1401/1402/1403/1404/1405/1406/1407/1408/1409/1410/1411/1412/1413/1414/1415/1416/1417/1418/1419/1420/1421/1422/1423/1424/1425/1426/1427/1428/1429/1430/1431/1432/1433/1434/1435/1436/1437/1438/1439/1440/1441/1442/1443/1444/1445/1446/1447/1448/1449/1450/1451/1452/1453/1454/1455/1456/1457/1458/1459/1460/1461/1462/1463/1464/1465/1466/1467/1468/1469/1470/1471/1472/1473/1474/1475/1476/1477/1478/1479/1480/1481/1482/1483/1484/1485/1486/1487/1488/1489/1490/1491/1492/1493/1494/1495/1496/1497/1498/1499/1500/1501/1502/1503/1504/1505/1506/1507/1508/1509/1510/1511/1512/1513/1514/1515/1516/1517/1518/1519/1520/1521/1522/1523/1524/1525/1526/1527/1528/1529/1530/1531/1532/1533/1534/1535/1536/1537/1538/1539/1540/1541/1542/1543/1544/1545/1546/1547/1548/1549/1550/1551/1552/1553/1554/1555/1556/1557/1558/1559/1560/1561/1562/1563/1564/1565/1566/1567/1568/1569/1570/1571/1572/1573/1574/1575/1576/1577/1578/1579/1580/1581/1582/1583/1584/1585/1586/1587/1588/1589/1590/1591/1592/1593/1594/1595/1596/1597/1598/1599/1600/1601/1602/1603/1604/1605/1606/1607/1608/1609/1610/1611/1612/1613/1614/1615/1616/1617/1618/1619/1620/1621/1622/1623/1624/1625/1626/1627/1628/1629/1630/1631/1632/1633/1634/1635/1636/1637/1638/1639/1640/1641/1642/1643/1644/1645/1646/1647/1648/1649/1650/1651/1652/1653/1654/1655/1656/1657/1658/1659/1660/1661/1662/1663/1664/1665/1666/1667/1668/1669/1670/1671/1672/1673/1674/1675/1676/1677/1678/1679/1680/1681/1682/1683/1684/1685/1686/1687/1688/1689/1690/1691/1692/1693/1694/1695/1696/1697/1698/1699/1700/1701/1702/1703/1704/1705/1706/1707/1708/1709/1710/1711/1712/1713/1714/1715/1716/1717/1718/1719/1720/1721/1722/1723/1724/1725/1726/1727/1728/1729/1730/1731/1732/1733/1734/1735/1736/1737/1738/1739/1740/1741/1742/1743/1744/1745/1746/1747/1748/1749/1750/1751/1752/1753/1754/1755/1756/1757/1758/1759/1760/1761/1762/1763/1764/1765/1766/1767/1768/1769/1770/1771/1772/1773/1774/1775/1776/1777/1778/1779/1780/1781/1782/1783/1784/1785/1786/1787/1788/1789/1790/1791/1792/1793/1794/1795/1796/1797/1798/1799/1800/1801/1802/1803/1804/1805/1806/1807/1808/1809/1810/1811/1812/1813/1814/1815/1816/1817/1818/1819/1820/1821/1822/1823/1824/1825/1826/1827/1828/1829/1830/1831/1832/1833/1834/1835/1836/1837/1838/1839/1840/1841/1842/1843/1844/1845/1846/1847/1848/1849/1850/1851/1852/1853/1854/1855/1856/1857/1858/1859/1860/1861/1862/1863/1864/1865/1866/1867/1868/1869/1870/1871/1872/1873/1874/1875/1876/1877/1878/1879/1880/1881/1882/1883/1884/1885/1886/1887/1888/1889/1890/1891/1892/1893/1894/1895/1896/1897/1898/1899/1900/1901/1902/1903/1904/1905/1906/1907/1908/1909/1910/1911/1912/1913/1914/1915/1916/1917/1918/1919/1920/1921/1922/1923/1924/1925/1926/1927/1928/1929/1930/1931/1932/1933/1934/1935/1936/1937/1938/1939/1940/1941/1942/1943/1944/1945/1946/1947/1948/1949/1950/1951/1952/1953/1954/1955/1956/1957/1958/1959/1960/1961/1962/1963/1964/1965/1966/1967/1968/1969/1970/1971/1972/1973/1974/1975/1976/1977/1978/1979/1980/1981/1982/1983/1984/1985/1986/1987/1988/1989/1990/1991/1992/1993/1994/1995/1996/1997/1998/1999/2000/2001/2002/2003/2004/2005/2006/2007/2008/2009/2010/2011/2012/2013/2014/2015/2016/2017/2018/2019/2020/2021/2022/2023/2024/2025/2026/2027/2028/2029/2030/2031/2032/2033/2034/2035/2036/2037/2038/2039/2040/2041/2042/2043/2044/2045/2046/2047/2048/2049/2050/2051/2052/2053/2054/2055/2056/2057/2058/2059/2060/2061/2062/2063/2064/2065/2066/2067/2068/2069/2070/2071/2072/2073/2074/2075/2076/2077/2078/2079/2080/2081/2082/2083/2084/2085/2086/2087/2088/2089/2090/2091/2092/2093/2094/2095/2096/2097/2098/2099/2100/2101/2102/2103/2104/2105/2106/2107/2108/2109/2110/2111/2112/2113/2114/2115/2116/2117/2118/2119/2120/2121/2122/2123/2124/2125/2126/2127/2128/2129/2130/2131/2132/2133/2134/2135/2136/2137/2138/2139/2140/2141/2142/2143/2144/2145/2146/2147/2148/2149/2150/2151/2152/2153/2154/2155/2156/2157/2158/2159/2160/2161/2162/2163/2164/2165/2166/2167/2168/2169/2170/2171/2172/2173/2174/2175/2176/2177/2178/2179/2180/2181/2182/2183/2184/2185/2186/2187/2188/2189/2190/2191/2192/2193/2194/2195/2196/2197/2198/2199/2200/2201/2202/2203/2204/2205/2206/2207/2208/2209/2210/2211/2212/2213/2214/2215/2216/2217/2218/2219/2220/2221/2222/2223/2224/2225/2226/2227/2228/2229/2230/2231/2232/2233/2234/2235/2236/2237/2238/2239/2240/2241/2242/2243/2244/2245/2246/2247/2248/2249/2250/2251/2252/2253/2254/2255/2256/2257/2258/2259/2260/2261/2262/2263/2264/2265/2266/2267/2268/2269/2270/2271/2272/2273/2274/2275/2276/2277/2278/2279/2280/2281/2282/2283/2284/2285/2286/2287/2288/2289/2290/2291/2292/2293/2294/2295/2296/2297/2298/2299/2300/2301/2302/2303/2304/2305/2306/2307/2308/2309/2310/2311/2312/2313/2314/2315/2316/2317/2318/2319/2320/2321/2322/2323/2324/2325/2326/2327/2328/2329/2330/2331/2332/2333/2334/2335/2336/2337/2338/2339/2340/2341/2342/2343/2344/2345/2346/2347/2348/2349/2350/2351/2352/2353/2354/2355/2356/2357/2358/2359/2360/2361/2362/2363/2364/2365/2366/2367/2368/2369/2370/2371/2372/2373/2374/2375/2376/2377/2378/2379/2380/2381/2382/2383/2384/2385/2386/2387/2388/2389/2390/2391/2392/2393/2394/2395/2396/2397/2398/2399/2400/2401/2402/2403/2404/2405/2406/2407/2408/2409/2410/2411/2412/2413/2414/2415/2416/2417/2418/2419/2420/2421/2422/2423/2424/2425/2426/2427/2428/2429/2430/2431/2432/2433/2434/2435/2436/2437/2438/2439/2440/2441/2442/2443/2444/2445/2446/2447/2448/2449/2450/2451/2452/2453/2454/2455/2456/2457/2458/2459/2460/2461/2462/2463/2464/2465/2466/2467/2468/2469/2470/2471/2472/2473/2474/2475/2476/2477/2478/2479/2480/2481/2482/2483/2484/2485/2486/2487/2488/2489/2490/2491/2492/2493/2494/2495/2496/2497/2498/2499/2500/2501/2502/2503/2504/2505/2506/2507/2508/2509/2510/2511/2512/2513/2514/2515/2516/2517/2518/2519/2520/2521/2522/2523/2524/2525/2526/2527/2528/2529/2530/2531/2532/2533/2534/2535/2536/2537/2538/2539/2540/2541/2542/2543/2544/2545/2546/2547/2548/2549/2550/2551/2552/2553/2554/2555/2556/2557/2558/2559/2560/2561/2562/2563/2564/2565/2566/2567/2568/2569/2570/2571/2572/2573/2574/2575/2576/2577/2578/2579/2580/2581/2582/2583/2584/2585/2586/2587/2588/2589/2590/2591/2592/2593/2594/2595/2596/2597/2598/2599/2600/2601/2602/2603/2604/2605/2606/2607/2608/2609/2610/2611/2612/2613/2614/2615/2616/2617/2618/2619/2620/2621/2622/2623/2624/2625/2626/2627/2628/2629/2630/2631/2

Антитромботична терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом, ускладненим кардіогенним шоком або позалікарняною зупинкою серця

Своєчасна ефективна антитромботична терапія має вирішальне значення для поліпшення клінічних наслідків в осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС). Мінімізація вірогідності тромбозу та кровотеч у хворих на ГКС із дуже високим ризиком, особливо внаслідок кардіогенного шоку (КШ) або успішно реанімованих після зупинки серця у позалікарняних умовах (ЗСПУ), є вкрай важливою. Такі пацієнти мають 30-50% ризик смерті або повторної ішемічної події протягом наступних 30 днів. Робоча група Європейського товариства кардіологів (ESC) з питань тромбозу спільно з Асоціацією спеціалістів із гострої серцево-судинної допомоги (АССА) та Європейською асоціацією черезшкірних кардіоваскулярних втручань (ЕАРСІ) 2020 року представили рекомендації з ведення пацієнтів із КШ або після ЗСПУ ймовірної ішемічної етіології. Також було висвітлено проблеми, пов'язані з ризиком розвитку тромбозу та кровотеч. Пропонуємо до вашої уваги огляд даної настанови.

Автори провели пошук публікацій у базах даних PubMed/MEDLINE, Ovid/Embase та Кокранівській бібліотеці до 1 вересня 2019 р. Систематичний огляд виявлених матеріалів, сучасні рекомендації, вплив перебігу хвороби й дисфункції органів, дані фармакокінетики та фармакодинаміки були використані для оцінки доказової бази антитромботичної терапії та формування консенсусу при прийнятті клінічних рішень.

Вплив індивідуальних характеристик пацієнта на фармакотерапію

Фармакокінетичні зміни щодо абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції препаратів, які трапляються в пацієнтів у тяжкому стані, можуть чинити суттєвий вплив на фармакотерапію. При КШ ефективність пероральних антитромботичних засобів знижується через відстрочення приймання, зменшення шлункового кровотоку й порушення моторики, затримання спорожнення шлунка та/або зниження абсорбції (Charman et al., 2007). Також КШ може зменшити печінковий кровоток, збільшити застійні явища та, як наслідок, погіршити функцію печінки, знизивши швидкість біотрансформації ліків (Deitchman, Derendorf, 2014).

Таким чином, регулярний моніторинг антикоагулянтів за допомогою відповідних аналізів має особливе клінічне значення у пацієнтів із КШ, зокрема знизить ризик суб- чи супра-терапевтичних доз.

Медикаментозне лікування

Ацетилсаліцилова кислота

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є препаратом першого вибору в пацієнтів із ГКС, включно із ЗСПУ або КШ (рис. 1) (Ibanez et al., 2018). АСК слід застосовувати якомога скоріше у навантажувальній дозі 150-300 мг перорально чи внутрішньовенно (в/в). Дані обсерваційних досліджень показали, що пацієнти із КШ, які рідше отримували АСК, ніж такі без КШ, мали гірший прогноз (Krumholz et al., 1995; Dziewierz et al., 2010; Frilling et al., 2001). Серед хворих із КШ та ЗСПУ, яким провели первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), частота раннього тромбозу стента в осіб із залишковою реактивністю тромбоцитів при стандартному дозуванні АСК становила 21,4% порівняно із 1,8% у тих, хто не мав підвищеної реактивності тромбоцитів (Tiemann et al., 2018).

Дані нещодавно проведеного рандомізованого дослідження показали, що разова доза АСК 250 або 500 мг в/в порівняно із 300 мг перорально забезпечує швидше й повніше пригнічення утворення тромбосану та агрегації тромбоцитів без збільшення кровотечі (Zeumer et al., 2017). У настанові ESC рекомендоване в/в введення АСК у дозі 75-250 мг, якщо пероральне приймання неможливе (Ibanez et al., 2018). Хоча докази обмежені та ґрунтуються лише на дослідженнях фармакокінетики чи фармакодинаміки, в/в АСК, імовірно, є кращим за пероральне використання, принаймні одразу після реанімації (Noc et al., 2014).

Тож робоча група дійшла висновку, що у пацієнтів із КШ або ЗСПУ в/в введення АСК у дозі 75-250 мг є ефективним та може мати переваги перед пероральним застосуванням.

Інгібітори P2Y₁₂-рецепторів

Відмінності у фармакології між пероральними інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів та єдиним доступним парентеральним інгібітором P2Y₁₂ (кангрелором) можуть мати значення для пацієнтів у тяжкому стані. Зниження абсорбції є основним обмеженням призначення пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів при ГКС, особливо в осіб із ШК або ЗСПУ, в яких важливо забезпечити седативний ефект чи цільове регулювання температури (ЦРТ), при блюванні, гастропарезі або неможливості ковтання (Tantray et al., 2018). Клопідогрель асоційований із високою варіабельністю відповіді, включно з неадекватним інгібуванням активації тромбоцитів, індукованої АДФ, та відносно повільним початком дії, особливо у пацієнтів із КШ або ЦРТ (до 24 год) (Schoergenhofer et al., 2018).

До того ж середній рівень гальмування тромбоцитів значно нижчий у хворих при застосуванні клопідогрелю порівняно із прасугрелом або тікагрелором (Bednar et al., 2016). Введення суспензії подрібненого тікагрелору або прасугрелу через назогастральний зонд або застосування ородиспергованого тікагрелору може бути оптимальною стратегією подвійної анти-тромбоцитарної терапії (Qamar et al., 2018; Rollini et al., 2016; Parodi et al., 2015).

Тому за відсутності високого ризику кровотечі хворим із КШ чи ЦРТ доцільно призначати прасугрел або тікагрелор. Клопідогрель слід застосовувати лише при ГКС у пацієнтів із КШ та високим ризиком кровотечі (наприклад, із попередньою внутрішньочерепною, нещодавньою шлунково-кишковою кровотечею або тих, хто потребує лікування оральними антикоагулянтами).

Використання опіатів, таких як морфін та фентаніл, спричиняє затримання всмоктування клопідогрелю, прасугрелу та тікагрелору в кишечнику. Це відстрочує початок дії пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів та підвищує ризик розвитку ішемічних подій (Montalescot et al., 2014; Meine et al., 2005; Farag et al., 2018).

Варто розглянути можливість призначення парентеральних антикоагулянтів до початку застосування пероральних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів. Кангрелор має переваги через нижчий ризик кровотечі, якщо під час ЧКВ немає порушення мікроциркуляції обструктивного генезу або потреби у невідкладному відкритому введенні засобу, коли може виникнути необхідність використання інгібітора рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа (GPI).

Інгібітори рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа

GPI, зокрема абциксимаб, ептіфібатид та тирофібан, здатні зменшити тяжкі кардіальні побічні ефекти, як-то смерть, ГІМ та невідкладна ревааскуляризація, особливо у хворих на ГКС із високим ризиком, які перенесли ЧКВ (Safley et al., 2015; Rubboli et al., 2018). У пацієнтів із ГКС, КШ або ЗСПУ, яким провели ЧКВ, GPI може покращити клінічні результати. GPI зазвичай застосовують в/в болюсно з подальшою інфузією, однак було зареєстровано 56 випадків аналогічної ефективності ліків при внутрішньокоронарному чи внутрішньосередковому болюсному введенні (Sun et al., 2017; Elbadawi et al., 2017).

GPI можна використовувати як міст для досягнення достатнього інгібування тромбоцитів за умови очікування початку лікування пероральним інгібітором P2Y₁₂-рецепторів. Ці препарати є особливо прийнятними для пацієнтів у тяжкому стані, для яких важлива коротка тривалість лікування. Оскільки ефект різних GPI зіставний, їх можна використовувати взаємозамінно з урахуванням шляху елімінації та періоду напіввиведення. Однак слід зауважити, що застосування GPI пов'язане з підвищенням ризику кровотечі (Safley et al., 2015; Rubboli et al., 2018).

Гепарини та прямі інгібітори тромбіну

Застосування низькомолекулярного гепарину (НМГ) може бути менш ефективним в умовах КШ, особливо після ЧКВ, через високу частоту гострого ураження нирок та печінки у даній популяції хворих (van Diepen et al., 2017; Thiele et al., 2017).

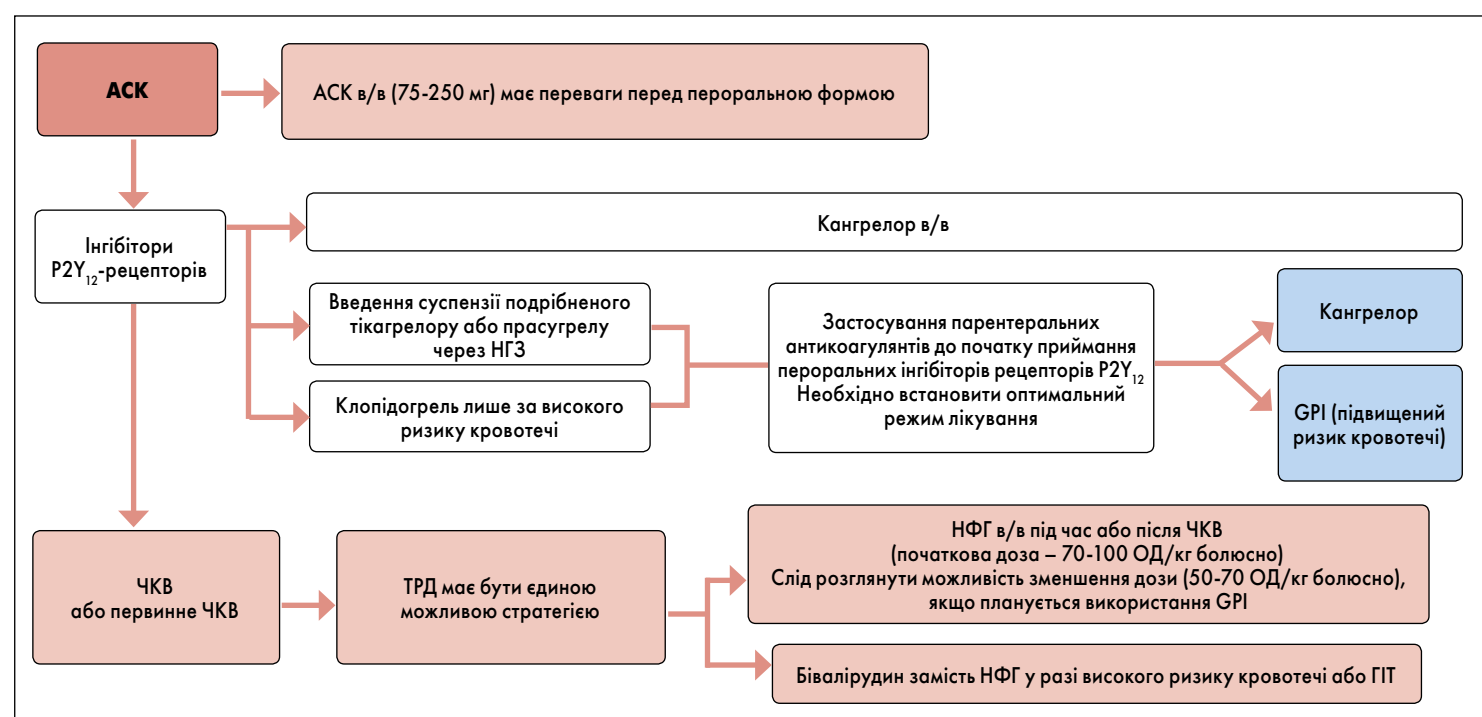


Рис. 1. Початкова антитромботична терапія у пацієнтів із КШ або ЗСПУ

Примітки: GPI – інгібітор рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа, ГІТ – гепарин-індукована тромбоцитопенія; НГЗ – назогастральний зонд, ТРД – трансдіалізний доступ, НФГ – нефракціонований гепарин.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Крім того, перехресне лікування НФГ та НМГ перешкоджає проведенню ЧКВ.

Нефракціонований гепарин (НФГ) є препаратом вибору для пацієнтів із КШ перед або під час ЧКВ, а також для продовження антикоагуляції після процедури. НФГ у дозі 70-100 ОД/кг в/в болюсно показав користь як стандартний антикоагулянт при ЧКВ у пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST та в осіб з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST. Зменшення дози НФГ (50-70 ОД/кг) слід розглядати у разі запланованого супутнього застосування GPI (Neumann et al., 2019). Дозування НФГ знижують за необхідності ЦРТ, і може знадобитися тривале переривання інфузії, щоб забезпечити адекватний кліренс препарату під контролем активованого часу згортання крові.

Використання еноксапарину можливе як альтернатива НФГ при ЧКВ, особливо у пацієнтів, які попередньо отримували еноксапарин підшкірно (Silvain et al., 2012).

Прямі інгібітори тромбіну в/в мають більш передбачуваний антикоагулянтний ефект порівняно з НФГ через відсутність зв'язування з білками плазми крові та можливої гепарин-індукованої тромбоцитопенії (Alban, 2008; Xiao, The'roux, 1998). Бівалірудин можна розглядати як альтернативу НФГ, особливо у пацієнтів із високим ризиком кровотечі, включно з КШ.

Антитромботичні стратегії відносно радіального та стегового доступу ЧКВ

Згідно з метааналізом даних пацієнтів, які перенесли первинну ЧКВ, включно з тими, хто мав КШ, при трансрадіальному доступі (ТРД) зменшувалася кількість великих кровотеч на >50% та 30-денна смертність на 35-50% порівняно із трансфеморальним доступом (Gandhi et al., 2015; Luca et al., 2013). В іншому метааналізі, який включав 27 491 хворого на ГКС, при ТРД частота кровотеч знижувалася переважно із застосуванням НФГ, тоді як при лікуванні бівалірудином – лише через стеговий доступ (Mina et al., 2016).

Тож робоча група підсумувала, що ТРД є тактикою вибору в осіб із ГКС, які перенесли ЧКВ із КШ або ЗСПУ, зокрема інтубованих та вентильованих пацієнтів. ТРД ефективно мінімізує кровотечі у даній когорті хворих.

Рання антитромботична терапія після ЧКВ у ВІТ

Цільове регулювання температури

У пацієнтів відділення інтенсивної терапії (ВІТ), які перенесли ЧКВ, ЦРТ може викликати легку дисфункцію тромбоцитів, хоча це не пов'язано з підвищеним ризиком кровотечі за відсутності ацидозу (Wolberg et al., 2004). У таких хворих АСК в/в може бути варіантом вибору протягом перших 2-3 днів після ЧКВ до переходу на пероральну терапію.

У метааналізі п'ятих рандомізованих та нерандомізованих досліджень із залученням 290 пацієнтів, яким виконували ЦРТ, приймання тікагрелору та прасугрелу не асоціювалося з нижчою частотою тромбозу стента або внутрішньолікарняної смертності порівняно із клопідогрелем (Elbadawi et al., 2018). Застосування подрібненого/ородиспергованого тікагрелору або подрібненого прасугрелу, що вводять у вигляді суспензії через назогастральний зонд, або кангрелору в/в можна розглянути у перші 2-3 дні після ЧКВ, перш ніж перейти на пероральну антитромбоцитарну терапію.

При ЦРТ потреба у використанні НФГ різко зменшується. За необхідності застосування НФГ слід титрувати у бік зменшення під ретельним контролем, щоб підтримувати активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) у межах терапевтичного діапазону (рис. 2) (Wahby et al., 2014; Fevold et al., 2015). Також слід уникати рутинного використання GPI при ЦРТ, щоб зменшити ускладнення, пов'язані з кровотечами (Jimenez-Britez et al., 2016).

Гемофільтрація

Безперервна вено-венозна гемофільтрація зазвичай використовується як замісна ниркова терапія в пацієнтів у критичному стані (рис. 2). Вплив останньої на ефективність антитромботичних препаратів значно варіює та здебільшого непередбачуваний, оскільки фармакокінетичні

дані часто відсутні, та може залежати від режиму й тривалості лікування, дозування, площі поверхні, швидкості потоку крові тощо (Roberts et al., 2018; Awdishu, Bouchard, 2011). Регіонарна цитратна антикоагуляція (у разі доступності) та системне застосування НФГ (із моніторингом АЧТЧ) є оптимальною стратегією у пацієнтів, які перенесли безперервну вено-венозну гемофільтрацію (Wu et al., 2012). Хворим на гостру печінкову недостатність та лактоацидоз регіонарна цитратна антикоагуляція протипоказана.

Антитромботична терапія у тяжких хворих на допоміжних апаратах кровообігу або ЛШ

Пацієнтам із КШ та/або ЗСПУ може знадобитися механічна підтримка кровообігу. Залежно від типу допоміжного апарату часто необхідне проведення антикоагуляції. Це допоможе уникнути кровотеч та ішемічних ускладнень, що нерідко виникають одночасно. За тяжких клінічних умов антикоагуляція зазвичай досягається в/в введенням НФГ (Rossi et al., 2012). Бівалірудин слід розглядати лише тоді, коли НФГ протипоказаний. Ефективність антикоагуляції можна контролювати за допомогою різних тестувань, які включають оцінку АЧТЧ, активованого часу згортання крові, рівня антифактора згортання та тромбоеластографію (Lequier et al., 2014; Winkler, 2017; Koster et al., 2019).

Вплив екстракорпоральної мембранної оксигенації на ефективність та безпеку антитромботичних препаратів до кінця не ясний. **Пацієнти із ГКС і терміновим ЧКВ повинні отримувати подвійну антитромбоцитарну терапію, що включає АСК та інгібітор рецептора P2Y₁₂ (зазвичай клопідогрель).** Застосування кангрелору може бути розглянуте в даних клінічних умовах через швидку нейтралізацію ефекту попереднього лікування у разі виникнення кровотечі. Загалом екстракорпоральна мембранна оксигенація може зумовити секвестрацію ліпофільних речовин, збільшити об'єм розподілу препарату в організмі та зменшити кліренс.

Тож у даній категорії хворих важливим є комплексний підхід, а саме експертна думка, тісна взаємодія з гематологом

Довідка «ЗУ»

На українському ринку представлено вітчизняний препарат ацетилсаліцилової кислоти **Магнікор** виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Цей лікарський засіб відповідає світовим стандартам ефективності та безпеки. Крім того, Магнікор доступний у зручному дозуванні (75, 150 мг) для навантажувальної та підтримувальної терапії. Ще один препарат АТ «КВЗ», що пройшов перевірку часом і заслужив довіру українських пацієнтів і лікарів, – **Атерокард** (клопідогрель, 75 мг). Обидва препарати мають приємне для пацієнта співвідношення ціна/якість, що суттєво підвищує прихильність до лікування.

та інтервенційним кардіологом, а також інтерпретація лабораторних результатів відповідно до клінічної ситуації.

Пацієнти із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) спостерігається приблизно у 20% пацієнтів із ГКС, ускладненим КШ, порівняно з лише 9% хворих на неускладнений ГКС. В осіб із КШ та ГКС, які на момент госпіталізації мали ФП, летальність вища порівняно з тими, у кого ФП було встановлено вперше (Feistritz et al., 2019; Kalarus et al., 2019). **Пацієнтам із раніше виявленою або вперше діагностованою ФП рекомендована потрійна антитромботична терапія, що включає АСК, клопідогрель та антикоагулянт, як початкова стратегія впродовж першого місяця в осіб із ФП та без значного ризику кровотечі** (Ibanez et al., 2018; Boriani et al., 2019).

Пацієнтам із ГКС та КШ, які перенесли первинне ЧКВ та отримують антитромбоцитарну терапію, слід призначити додаткові парентеральні антикоагулянти у низьких дозах незалежно від часу приймання останньої дози пероральної форми препаратів. У хворих ВІТ, що є гемодинамічно нестабільними після первинного ЧКВ, найбільш доцільне застосування НФГ. **Пацієнти із ГКС, КШ та наявною ФП, які лікуються пероральними антикоагулянтами, мають отримувати стандартну навантажувальну дозу АСК (як і особи без ФП), а клопідогрель (навантажувальна доза – 600 мг) є препаратом вибору з-поміж інгібіторів рецепторів P2Y₁₂** (Ibanez et al., 2018; Roffi et al., 2016; Lip et al., 2019).

Висновки

Пацієнти із ГКС, що перенесли КШ або ЗСПУ імовірного ішемічного генезу, становлять групу дуже високого ризику, в яких мінімізація вірогідності тромбозу є критично важливою для поліпшення клінічних наслідків. На ефективність та безпеку антитромботичних препаратів можуть здійснювати значний вплив різні чинники, як-то порушення всмоктування, метаболізму, зміна розподілу та/або виведення, пов'язана з ними поліорганна недостатність, супутнє лікування тощо. Ретельний підбір антитромботичних засобів, мінімізація взаємодії ліків, а також моніторинг факторів, що впливають на їхню ефективність і безпеку, можуть знизити ризик суб- чи супратерапевтичних доз та асоційованих із цим несприятливих явищ.

Потрібні додаткові дослідження з оцінки ефективності антитромботичних препаратів у хворих із КШ або ЗСПУ, їхньої фармакокінетики й фармакодинаміки для досягнення ефективного інгібування тромбоцитів та антикоагуляції з мінімальним ризиком, що є особливо важливим у популяції пацієнтів із ГКС групи високого ризику.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.academic.oup.com

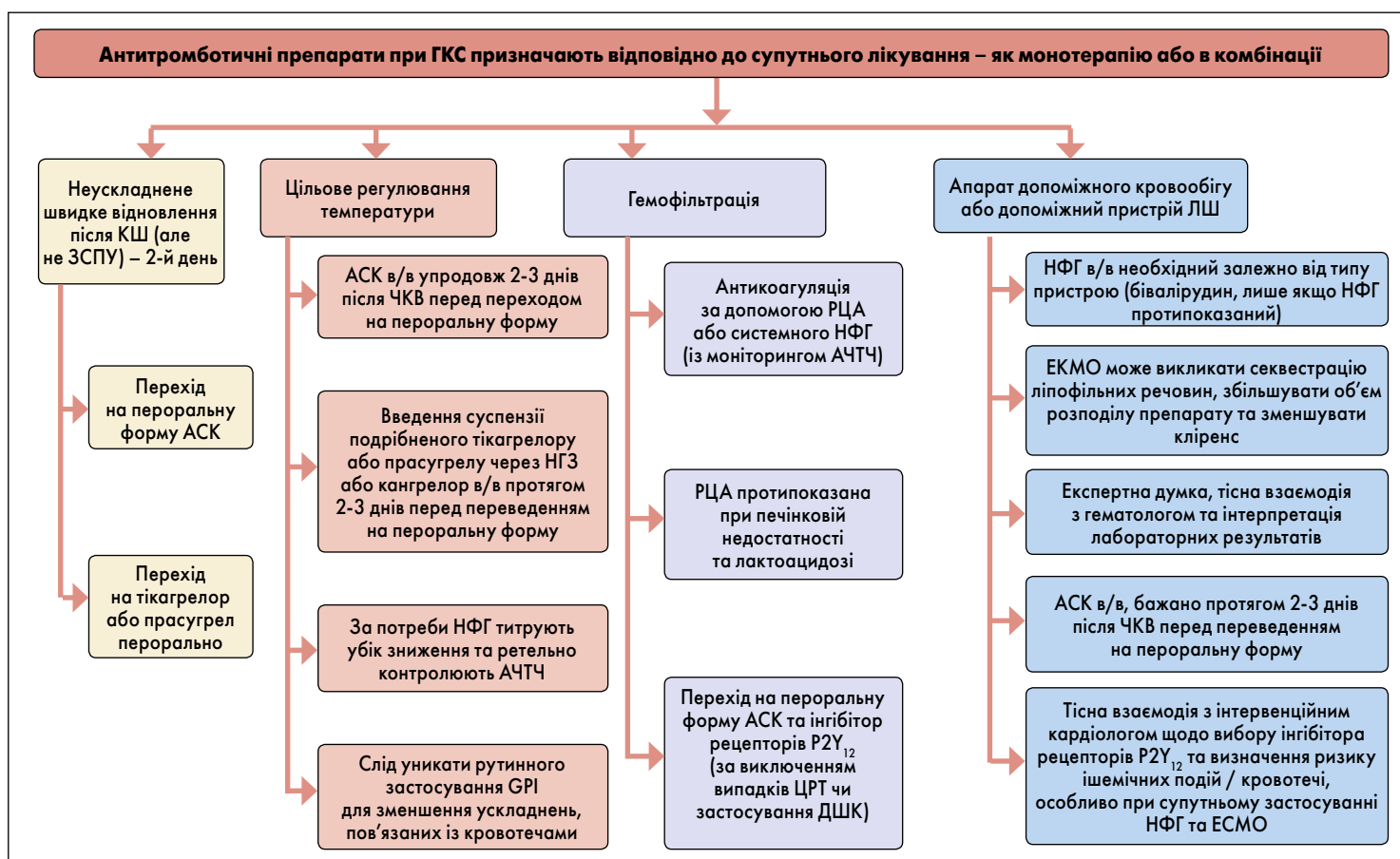


Рис. 2. Подальша антитромботична терапія у пацієнтів із КШ або ЗСПУ

Примітки: GPI – інгібітор рецепторів глікопротеїну ІІb/ІІІа; НГЗ – назогастральний зонд, НФГ – нефракціонований гепарин, АЧТЧ – активований частковий тромбoplastинний час, РЦА – регіонарна цитратна антикоагуляція, ДШК – допоміжний штучний кровообіг, ЛШ – лівий шлуночок, ЕКМО – екстракорпоральна мембранна оксигенація.

Електрокардіографічна діагностика інфаркту міокарда: звертаємося до підручника

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

Інфаркт міокарда (ІМ) — гостра хвороба, за якої внаслідок абсолютної або відносної недостатності коронарного кровообігу в серцевому м'язі виникають одне або кілька вогнищ некрозу. Згідно з патоморфологічним визначенням, ІМ — це смерть клітин міокарда, зумовлена тривалою ішемією.

ІМ є однією із провідних причин інвалідності та летальності в сучасному світі. Кожний шостий випадок смерті в Європі у чоловіків і кожний сьомий у жінок спричинені ІМ (ACCF/ANA, 2013; Roffi et al., 2016). Відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013), в Україні щорічно реєструють близько 50 тис. випадків гострого ІМ. Своєчасне встановлення діагнозу гострого ІМ є необхідною передумовою успішного лікування хвороби, а реєстрація та правильна інтерпретація даних електрокардіограми (ЕКГ) — одним із ключових елементів діагностики ІМ.

Критерії діагностики ІМ

Поява більш чутливих і специфічних маркерів ушкодження міокарда, нових методів візуалізації серця зумовлює еволюцію критеріїв діагностики гострого ІМ. Згідно із третім універсальним визначенням ІМ, термін «інфаркт міокарда» слід використовувати у випадках доведеного некрозу міокарда внаслідок тривалої гострої ішемії.

Критерії встановлення діагнозу ІМ (ESC/ANA/ACCF/WHF, 2012; Thygesen et al., 2012):

- підвищення рівня та/або закономірна динаміка зниження рівня маркера(-ів) ушкодження міокарда (кардіоспецифічних ферментів, бажано серцевого тропоніну) в крові, що супроводжується хоча б однією з таких ознак:
 - симптоми ішемії міокарда;
 - діагностично значущі зміни сегмента ST і зубця Т, що вказують на нове вогнище ішемії, або виникнення повної блокади лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ);
 - поява на ЕКГ патологічних зубців Q;
 - поява ознак некрозу міокарда або нових зон гіпо-/акінезії за даними методів візуалізації серця;
 - виявлення внутрішньокоронарного тромбу при ангіографічному або патологоанатомічному дослідженні;
 - раптова серцева смерть на тлі симптомів, що свідчать про ішемію міокарда та супроводжуються, ймовірно, новими ішемічними змінами на ЕКГ або появою нової блокади ЛНПГ, коли смерть настає до підвищення рівня серцевих біомаркерів у крові;
 - тромбоз стента або ускладнення під час/після черезшкірного коронарного втручання, що асоціюються з виникненням ІМ, виявляються під час коронарної ангіографії або автопсії, коли є ознаки активної ішемії міокарда й підвищення та/або зниження рівня маркера(-ів) ушкодження міокарда.

Реєстрація ЕКГ та інтерпретація виявлених змін мають ключове значення для ранньої діагностики ІМ. На початковому етапі обстеження для оцінки стану пацієнта з болем у грудній клітці переважно застосовують термін «гострий коронарний синдром».

При першому контакті з пацієнтом протягом 10 хв необхідно реєструвати та інтерпретувати ЕКГ. Саме залежно від даних ЕКГ розрізняють гострі коронарні

синдроми з/без підйому сегмента ST. Своєю чергою вказаний поділ визначає потребу та терміни виконання реваскуляризації міокарда (Асоціація кардіологів України, 2013; ACCF/ANA, 2013; Roffi et al., 2016).

Раннім виявом ішемії міокарда є поява позитивного «коронарного» зубця Т у двох послідовних відведеннях. Дещо пізніше з'являється елевация сегмента ST у точці J на ≥ 1 мм принаймні у двох суміжних відведеннях, яка є надійним критерієм гострої ішемії міокарда. Наголосимо, що у відведеннях V_2 - V_3 ознакою гострої ішемії є підйом сегмента ST на ≥ 2 мм у чоловіків віком понад 40 років, на $\geq 2,5$ мм у чоловіків віком до 40 років і на 1,5 мм у жінок. Депресія сегмента ST у відведеннях V_1 - V_3 , особливо у поєднанні з позитивними зубцями Т у вказаних відведеннях, дає підстави припускати ішемію протилежної (задньобазальної) ділянки лівого шлуночка (ЛШ). У такому разі доцільно зареєструвати ЕКГ у відведеннях V_7 - V_9 та за Слопаком і Партіллою (S_1 - S_4), де виявляються «прямі» ознаки пошкодження міокарда.

Ознаками некрозу міокарда є комплекс QS або патологічний зубець Q у двох і більше суміжних відведеннях (I , aVL, V_4 - V_6 або II, III, aVF, V_7 - V_9). Зубець Q вважають патологічним, якщо його тривалість $\geq 0,02$ с у відведеннях V_2 - V_3 або $\geq 0,03$ с в інших відведеннях, амплітуда становить ≥ 1 мм. Ознаками некрозу задньої стінки ЛШ є зубець R тривалістю $\geq 0,04$ с у відведеннях V_1 - V_2 і співвідношення $R/S \geq 1$ у поєднанні з позитивним зубцем Т у цих же відведеннях за відсутності порушення внутрішньо-шлуночкової провідності (Асоціація кардіологів України, 2013; ACCF/ANA, 2013).

У деяких випадках інтерпретація ЕКГ утруднена, але існує потреба у невідкладному здійсненні діагностичних та лікувальних заходів. Прикладом можуть бути ситуації, коли є клінічні симптоми ішемії міокарда, але при цьому зміні ЕКГ діагностично незначущі, або ЕКГ-діагностика ускладнюється через деформацію комплексу QRS при штучній кардіостимуляції, блокаді ЛНПГ, синдромі преекзитації тощо.

Можливі причини відсутності елевачії сегмента ST у 12 загальноприйнятих відведеннях в осіб із гострою коронарною оклюзією: занадто ранні терміни обстеження пацієнта після появи симптомів, ізольований задньобазальний ІМ, обструкція стовбура лівої вінцевої артерії (ЛВА).

Формування змін ЕКГ при ІМ

Вже через 15-20 хв від початку епізоду ішемії міокарда формується пошкодження, і цей процес ще може бути зворотним. Наслідком тривалого пошкодження є некроз кардіоміоцитів. На периферії ділянки некрозу виявляються ознаки пошкодження, а поза нею — зона ішемії. Таким чином, при гострому ІМ виділяють три зони:

- некрозу;
- пошкодження;
- ішемії.

Ішемія відображається на ЕКГ змінами зубця Т, пошкодження — зміщенням сегмента ST, а некроз — патологічними змінами комплексу QRS (Сиркін, 1991; Орлов, 2003).

Ішемія міокарда призводить до сповільнення процесів реполяризації в ураженій ділянці та змінює її напрямок. У нормі реполяризація міокарда поширюється

в напрямку від епікарда до ендокарда, а за наявності ішемії — сповільнюється в зоні недостатнього коронарного кровопостачання. Субендокардіальні відділи міокарда гірше постачаються кров'ю і найбільше схильні до ішемії. У відведеннях, розміщених над ділянкою субендокардіальної ішемії, внаслідок уповільнення реполяризації реєструється високий поширений «коронарний» зубець Т. При субепікардіальній, як і при трансмуральній ішемії реполяризація змінює свій напрямок на протилежний, а саме починається в ендокарді та поширюється до епікарда. Таким чином, у відведеннях над зоною ішемії формується негативний поширений рівнобічний («коронарний») зубець Т.

При виникненні субендокардіальної ішемії на протилежній активному електроду стінці ЛШ у прямих відведеннях реєструється низькоамплітудний позитивний зубець Т. У разі трансмуральної ішемії (або субепікардіальних відділів) протилежної стінки під активним електродом реєструється позитивний, високоамплітудний, із гострою вершиною зубець Т (реципрокні зміни).

При пошкодженні міокарда формуються глибокі порушення структури та функції клітини, які не змінюють напрямок деполіаризації. З огляду на це, у разі своєчасного відновлення кровопостачання процес може бути зворотним. Сегмент ST відображає період повного охоплення деполіаризацією всього міокарда шлуночків і в нормі розташований на ізолнії. При формуванні ділянки пошкодження з'являється різниця потенціалів між нею і здоровою тканиною.

Пошкоджена ділянка має позитивний заряд, а збуджені ділянки здорової тканини — негативний, і вектор електрорушійної сили спрямований від здорових до пошкоджених ділянок міокарда. При субендокардіальному пошкодженні вектор електрорушійної сили спрямований до ендокарда. Отже, під активним електродом, розміщеним над місцем субендокардіального пошкодження, реєструється депресія сегмента ST.

Водночас при субепікардіальному або трансмуральному пошкодженні у відведеннях над цією зоною реєструється підйом сегмента ST (пряма ознака пошкодження), а в протилежних відведеннях — депресія сегмента ST (реципрокні зміни). Крім того, пошкоджений міокард шлуночків збуджується повільніше, що може призвести до деякого зменшення амплітуди зубця R над місцем пошкодження та її збільшення у відведеннях, розміщених над протилежною стінкою.

Ділянка некрозу не здатна проводити імпульси. Під електродом, розташованим над зоною трансмурального некрозу, реєструється комплекс QS, що відображає деполіаризацію протилежної стінки ЛШ. Якщо частину міокарда у зоні некрозу збережено, під електродом над зоною ІМ реєструється комплекс QR. Чим більший розмір ІМ, тим більшим за тривалістю та амплітудою є зубець Q, і меншим — зубець R. На протилежній стінці виявляються реципрокні зміни: збільшення амплітуди та тривалості зубця R зі зменшенням амплітуди зубця S.

При інтрамуральному некрозі ділянка міокарда, не здатна до деполіаризації, розташована у товщі міокарда, а субендокардіальні та субепікардіальні відділи зберігають здатність проводити імпульси.



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

На ЕКГ не реєструється патологічний зубець Q, але може зменшуватися амплітуда зубця R, або ж він розщеплений на висхідній частині. Зону інтрамурального некрозу оточують зони пошкодження та ішемії, що відображається змінами процесів реполяризації (депресія/елевация сегмента ST і негативний зубець Т). При субендокардіальному ІМ формується некроз тонкого шару міокарда, розташованого під ендокардом. Відсутність його деполіаризації не призводить до змін сумарного вектора збудження ЛШ, але субендокардіальне пошкодження та ішемія супроводжуються глибокою тривалою депресією сегмента ST із переходом у (-/+) зубець Т у відведеннях над зоною ураження (Де Луна, 1993; Асоціація кардіологів України, 2013).

Стадії гострого ІМ

За характером змін ЕКГ виділяють чотири стадії великовогнищового Q-ІМ: найгострішу, гостру, підгостру та рубцеву (Де Луна, 1993; Асоціація кардіологів України, 2013). Ці стадії не повністю узгоджуються із клінічними стадіями ІМ.

Найгостріша стадія («стадія пошкодження») триває від кількох хвилин до доби, рідко — до 2-3 діб. У перші хвилини хвороби на ЕКГ реєструються високі симетричні «коронарні» зубці Т без змін сегмента ST і комплексу QRS. Вони відображають субендокардіальну ішемію. Ці зміни рідко вдається зареєструвати на ЕКГ внаслідок їхньої швидкоплинності. Далі з'являється елевация сегмента ST, що зливається з позитивним зубцем Т у «монофазну криву» внаслідок появи трансмурального пошкодження під електродом. Елевачію сегмента ST часто характеризують як дугоподібну, з випуклістю догори, інколи — у вигляді плато або з випуклістю донизу.

Існує прямопропорційна залежність між ступенем елевачії сегмента ST і глибиною подальшого інфаркту. Втім зміни ЕКГ, які відображають пошкодження та ішемію міокарда, можуть бути зворотними у разі швидкого відновлення прохідності інфарктзалежної вінцевої артерії.

Вже через кілька годин у центрі зони пошкодження може сформуватися вогнище некрозу, що веде до появи патологічних зубців Q у відповідних відведеннях. Проте глибину ІМ у цій стадії визначити ще неможливо. У відведеннях над стінкою, протилежною до зони інфаркту, реєструються реципрокні зміни у вигляді депресії сегмента ST та високого коронарного зубця Т (рис. 1).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Гостра стадія позначається як стадія диференціації зони пошкодження. Вона триває від трьох діб до трьох тижнів, характеризується появою та продовженням формування зони некрозу, розширенням зони ішемії за рахунок зменшення зони пошкодження. На ЕКГ у відведеннях над зоною інфаркту з'являється або поглиблюється патологічний зубець Q, сегмент ST поступово наближається до ізолінії, починає формуватися негативний зубець T.

Тривале збереження підйому сегмента ST (понад трьох тижнів від початку хвороби, інколи — невизначено довго) спостерігають при поширених або трансмуральних ІМ передньої локалізації, які асоціюються з формуванням аневризми ЛШ. У відведеннях, розташованих над зоною некрозу, формуються шлуночкові комплекси QR, Qr або QS, і може збільшуватися кількість відведень, де вони реєструються. Одночасно виявляються реципрокні зміни у протилежних відведеннях у вигляді збільшення амплітуди та тривалості зубця R, зміщення сегмента ST нижче від ізолінії, а також високого «коронарного» зубця T (рис. 2).

Підгостра стадія характеризується повним зникненням ознак пошкодження (рис. 3, 4). На ЕКГ сегмент ST повертається до ізолінії. Зубець Q у цій стадії вже повністю сформований, і чітко визначаються відведення, за якими можна судити про локалізацію ІМ. Остаточоно формується глибокий, симетричний, загострений зубець T. Можуть спостерігатися також динамічні зміни зубця T, зменшення його амплітуди під кінець цієї стадії. Тривалість підгострої стадії становить від трьох тижнів до трьох місяців.

Рубцева стадія характеризується утворенням рубця на місці інфаркту. Її ознаки можуть зберігатися невизначено довго. На ЕКГ реєструється патологічний зубець Q, а сегмент ST залишається на ізолінії (рис. 5). Зубець T спочатку негативний. Через деякий час після перенесеного ІМ амплітуда негативного зубця T інколи зменшується, він може стати ізоелектричним або навіть позитивним. Пізніше за рахунок зменшення зони ІМ можливе скорочення кількості відведень, в яких реєструється патологічний зубець Q. Іноді графіка шлуночкового комплексу QS трансформується в QR або навіть qR, або патологічний зубець Q зникає, що пояснюють компенсаторною гіпертрофією прилеглих ділянок міокарда та «стягненням» зони рубця. Якщо в рубцевій стадії зберігається негативний зубець T, за амплітудою він не повинен перевищувати 5 мм або ½ амплітуди зубця Q у цьому ж відведенні. Поглиблення зубця T у рубцевій стадії може свідчити про ішемію міокарда в зоні рубця.

Топічна діагностика ІМ

Локалізація ІМ визначається за ЕКГ-відведеннями, в яких спостерігають характерні вогнищеві зміни. Окрім того, зміни ЕКГ дають змогу орієнтовно визначити вінцеву артерію, тромбоз якої міг стати причиною ІМ. Така оцінка важлива для прогнозування перебігу та ускладнень ІМ (Орлов, 2003; Мурашко, Струтинський, 2014). Водночас потрібно враховувати можливість переважного постачання окремих ділянок міокарда різними вінцевими артеріями.

Виділяють три типи кровопостачання міокарда. Найчастіше реєструють правий тип, коли права вінцева артерія (ПВА) формує задню нижхідну артерію, постачає кров'ю значну частину правого шлуночка (ПШ), задню стінку ЛШ, задню частину міжшлуночкової перегородки, верхівку серця, праве передсердя, міжпередсердну перегородку, синусовий і атріовентрикулярний (АВ) вузол, стовбур пучка Гіса, правої ніжки ПГ (ПНПГ) і задню гілку ЛНПГ. ЛВА зазвичай ділиться на передню міжшлуночкову (ПМШГ) і обвідну гілку (ОГ).

ПМШГ постачає кров'ю передню стінку, верхівку, інколи задньодіафрагмальну

поверхню ЛШ, більшу частину перегородки і частину розгалужень внутрішньошлуночкової провідної системи. ОГ забезпечує кров'ю бічну стінку ЛШ та ліве передсердя. При лівому типі кровопостачання ОГ утворює задню нижхідну гілку, яка постачає кров'ю задню стінку ЛШ, задню частину міжшлуночкової перегородки, нерідко — синусовий вузол, інколи — АВ-вузол і частину задньої гілки ЛНПГ. При змішаному типі задня стінка ЛШ постачається через ПВА та ОГ ЛВА. При тромбозі тієї або іншої вінцевої артерії виникають зони ішемії, пошкодження і некрозу певної анатомічної локалізації, що відображається змінами у відповідних відведеннях ЕКГ (Доценко та співавт., 2008; Мурашко, Струтинський, 2014). На цьому базується виділення груп суміжних відведень, в яких спостерігаються зміни при ураженні певної вінцевої артерії (Мурашко, Струтинський, 2014) (таблиця).

ЕКГ при передньо-перегородковому ІМ

Інфаркт передньоперегородкової ділянки зумовлений тромбозом ПМШГ ЛВА із залученням її першої перегородкової гілки. Прямі ознаки ІМ реєструються у відведеннях V_1 - V_2 (V_3), реципрокні — у протилежних грудних відведеннях (V_5 - V_6) (Сиркін, 1991; Орлов, 2003). У стандартних відведеннях і від кінцівок змін може не бути (див. рис. 4). У нормі зубець r у відведеннях V_1 - V_2 , що формується внаслідок деполаризації міжшлуночкової перегородки, невеликий за амплітудою, а інколи у відведенні V_1 може взагалі не реєструватися. Тому комплекс QS у відведенні V_1 не є доказом вогнищевих змін. Водночас поява навіть невеликого зубця q з формуванням комплексу qRS у V_1 - V_2 із реципрокним зникненням зубця q у V_5 - V_6 може свідчити про вогнищеві зміни в міжшлуночковій перегородці.

Крім формування комплексу QS, qrs або qRS у відведеннях V_1 - V_2 , у них же спостерігається підйом сегмента ST над ізолінією з випуклістю догори. У перші дні гострої стадії сегмент ST зливається з зубцем T, із подальшою характерною динамікою кінцевої частини шлуночкового комплексу. У правих грудних відведеннях формується негативний зубець T, сегмент ST поступово наближається до ізолінії. Надалі амплітуда негативного зубця T зменшується, інколи він стає навіть слабкопозитивним. Про раніше перенесений ІМ у цій ділянці може свідчити також відсутність приросту зубця R у відведеннях від V_1 до V_4 або співвідношення зубців $RV_1 > RV_2 > RV_3$.

Нерідко виникають складності інтерпретації ЕКГ із графікою QS у відведеннях V_1 - V_2 , а також коли немає приросту амплітуди зубця R у V_1 - V_5 , або він є недостатнім. Подібна графіка може траплятися в осіб із поворотом серця навколо поздовжньої осі за годинникову стрілку, емфіземою легень, плевроперикардіальними зрощеннями, а також інколи при гіпертрофії та дилатації ЛШ, блокаді передньої гілки або повній блокаді ЛНПГ, за наявності правобічного пучка Кента, який функціонує (Гришкін, Журавльова, 2008). Шлуночковий комплекс типу qR у відведеннях V_1 - V_2 може реєструватися при виразній гіпертрофії ПШ, блокаді ПНПГ та серединного розгалуження ЛНПГ. Інфаркт передньоперегородкової ділянки може призводити до виникнення постійної або транзиторної внутрішньошлуночкової блокади.

ІМ передньої стінки ЛШ, або передньо-перегородково-верхівковий ІМ

Зазвичай ІМ зазначеної локалізації зумовлений ураженням ПМШГ ЛВА у проксимальному сегменті (Байєс де Луна та співавт., 2009). Прямі ознаки ІМ реєструються у відведеннях V_1 - V_4 , Anterior за Небом (див.рис. 5) (Орлов, 2003). В них формується комплекс QS (при трансмуральному некрозі) або QR. Наголосимо, що патологічний зубець Q формується

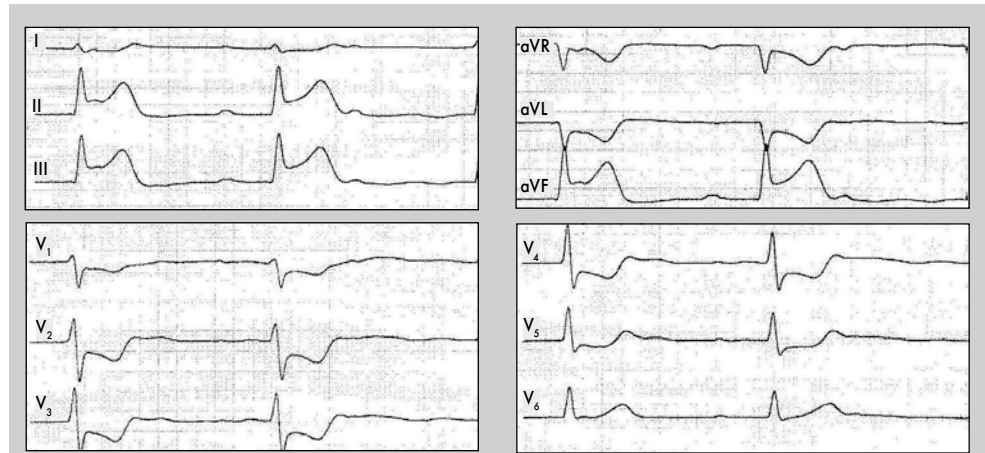


Рис. 1. ІМ нижньої стінки ЛШ, найгостріша стадія: АВ-блокада III ст.



Рис. 2. Поширений ІМ передньої стінки ЛШ, гостра стадія

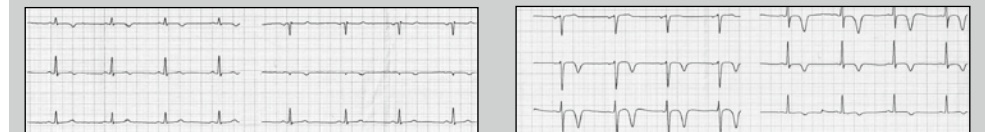


Рис. 3. Високий бічний Q-ІМ з поширенням на передню стінку ЛШ, підгостра стадія

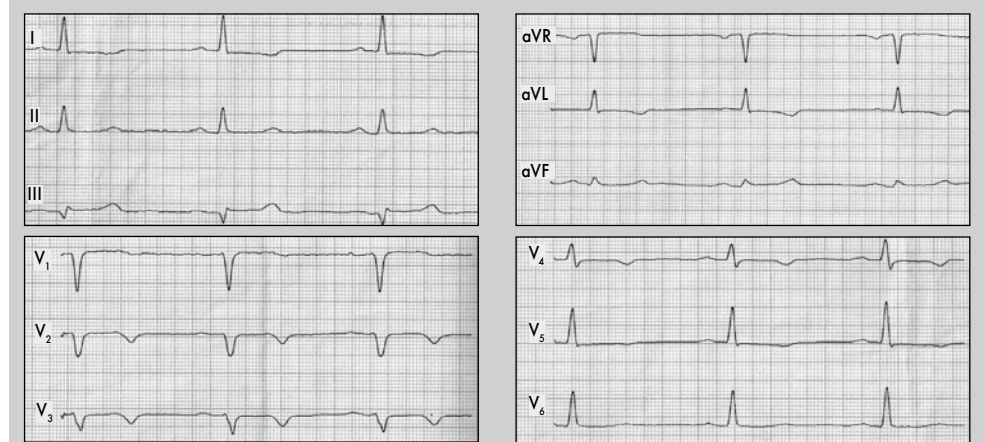


Рис. 4. Передньоперегородковий Q-ІМ ЛШ, підгостра стадія

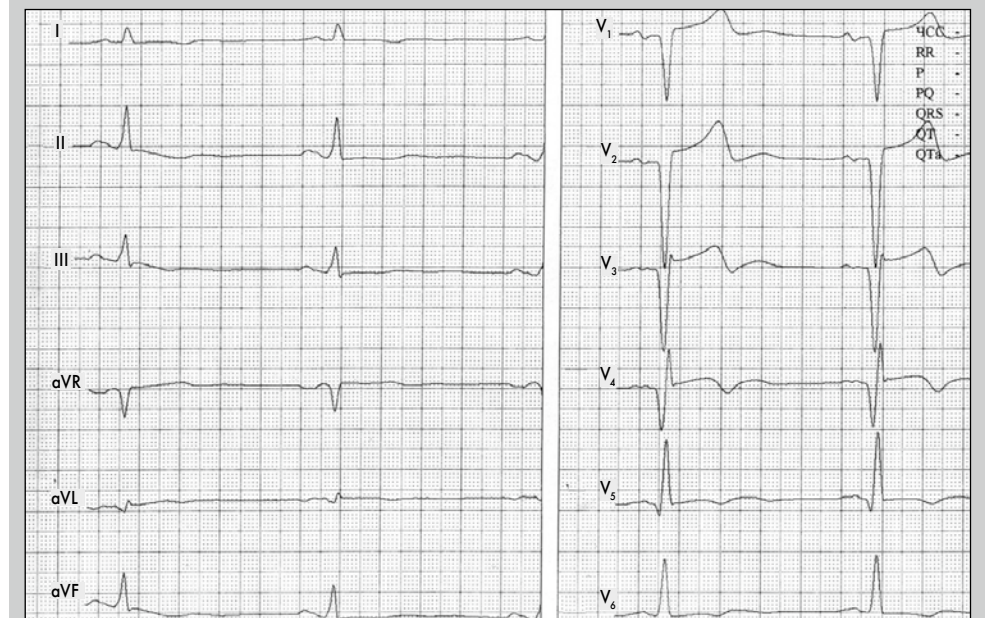


Рис. 5. Передньо-перегородково-верхівковий Q-ІМ з поширенням на бічну стінку ЛШ, гостра стадія

у гострій стадії хвороби; співвідношення амплітуд зубців Q і R, а також кількість відведень із патологічним зубцем Q остаточно визначають після повернення сегмента ST на ізолінію. У перші дні хвороби у відведеннях V_3 - V_4 може реєструватися комплекс QR із подальшою трансформацією в QS. Часто реєструється підйом сегмента ST до 7-8 мм. У підгострій стадії сегмент ST розташований на ізолінії, формуються глибокі негативні «коронарні» зубці T.

Реципрокні зміни реєструються у відведеннях V_7 - V_9 , інколи у II, III, aVF, Dorsalis за Небом, де спостерігають збільшення амплітуди зубця R, горизонтальну або з випуклістю донизу депресію сегмента ST із формуванням високого симетричного зубця T. Реципрокні зміни більш швидкоплинні, але інколи реєструються раніше, ніж прямі ознаки, що дає підставу запідозрити ІМ передньої стінки. У рубцеву стадію амплітуда негативного зубця T у відведеннях

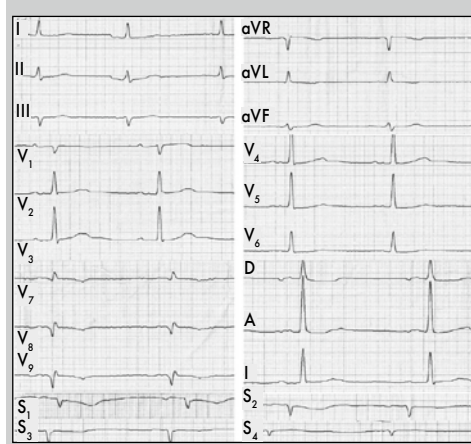


Рис. 6. Задньобазальний Q-ІМ ЛШ, рубцева стадія

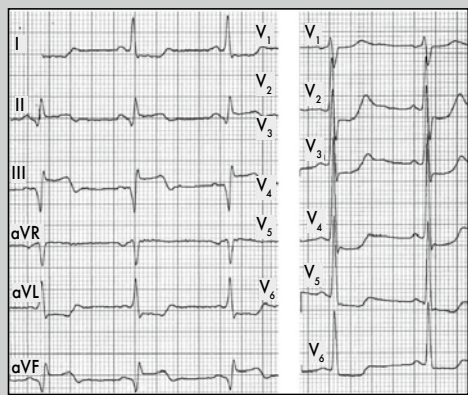


Рис. 7. Поширений Q-ІМ задньої стінки ЛШ, гостра стадія: субендокардіальна ішемія верхівки і бічної ділянки ЛШ

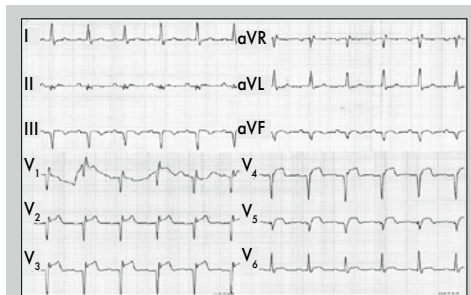


Рис. 8. Циркулярний Q-ІМ ЛШ, гостра стадія

V_1 - V_4 зменшується, він інколи стає ізоелектричним або слабкопозитивним, можуть з'явитися зубці г невеликої амплітуди із трансформацією графіки QS на Qr.

ІМ передньобічної стінки ЛШ

ІМ бічної стінки ЛШ виникає при оклюзії ОГ ЛВА, її крайової гілки або діагональної гілки ПМШГ ЛВА (Орлов, 2003; Байєс де Луна та співавт., 2009). Прямі ознаки інфаркту реєструються у відведеннях V_5 , V_6 , I, aVL, інколи у II та Inferior. Зубець Q вважається патологічним у лівих грудних відведеннях, якщо його амплітуда перевищує 2 мм або 15% наступного за ним зубця R. При верхньобічній локалізації ІМ прямі ознаки можуть бути більш виражені у відведенні aVL, ніж у V_5 , V_6 . Для уточнення діагнозу в цьому разі необхідно зареєструвати ЕКГ у відведеннях V_5 , V_6 на 2 ребра вище.

Потрібно зважати на те, що амплітуда зубця Q у відведенні aVL при вертикальній позиції серця інколи становить до 50% від амплітуди зубця R, і може навіть реєструватися комплекс QS. У цьому випадку зубці P і T у відведенні aVL також будуть негативними. Якщо прямі ознаки ІМ реєструються не лише у V_5 , V_6 , але й у V_7 - V_9 , це свідчить

про поширення інфаркту на базальні відділи задньої стінки ЛШ. Ознаками бічного ІМ, особливо в рубцеву стадію, можуть бути суттєве зниження амплітуди зубця R, глибокий зубець S у відведеннях V_5 , V_6 , виразна зазубреність комплексу QRS у відведеннях V_5 , V_6 , aVL, I, II. Утім ці ознаки неспецифічні й реєструються при багатьох інших станах, а їхня інтерпретація можлива лише з урахуванням інших ознак ІМ. Реципрокні зміни, такі як збільшення амплітуди зубця R, депресія сегмента ST і високий зубець T, можуть реєструватися у відведеннях III, aVF, V_1 , V_2 , V_3 - V_4 R.

Високий бічний ІМ

ІМ високих відділів бічної стінки (див. рис. 3) зазвичай зумовлений ураженням крайової гілки, яка відходить від ОГ ЛВА, або діагональної гілки ПМШГ ЛВА (Орлов, 2003; Байєс де Луна та співавт., 2009). Ізолюований ІМ високих бічних відділів ЛШ нерідко складно діагностувати при використанні лише 12 загальноприйнятих відведень ЕКГ. Прямі ознаки реєструються ізолювано у відведеннях aVL або I і aVL. Зубець Q у відведенні aVL вважається патологічним, якщо його амплітуда у ньому $\geq 1/2$ R, при цьому зубці P і T в aVL позитивні.

У разі підозри на високий ІМ передньої стінки ЛШ необхідно зареєструвати ЕКГ у грудних відведеннях на 1-2 міжребер'я вище від звичайних позицій. Нерідко у відведеннях V_4 - V_6 також визначають прямі ознаки ІМ, як-от патологічний зубець Q, відповідна динаміка сегмента ST і зубця T. Реципрокні зміни можуть реєструватися у відведеннях III і aVF.

Передньо-верхівково-бічний ІМ

ІМ зазначеної локалізації частіше зумовлений ураженням діагональної артерії, що відходить від ПМШГ ЛВА (Орлов, 2003;

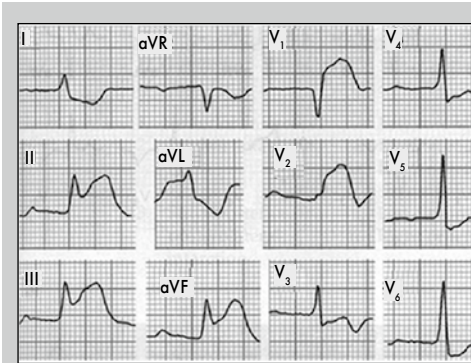


Рис. 9. Передньозадній ІМ ЛШ, гостра стадія

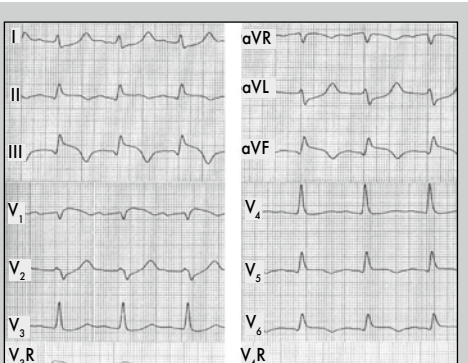


Рис. 10. Q-ІМ нижньої стінки ЛШ та ІМ ПШ, гостра стадія

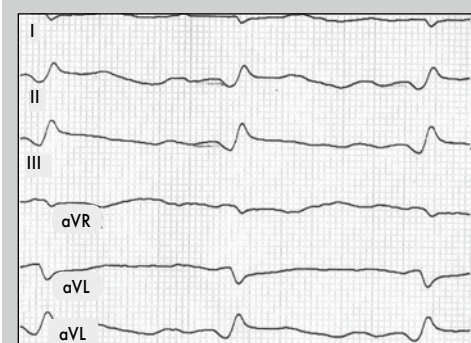
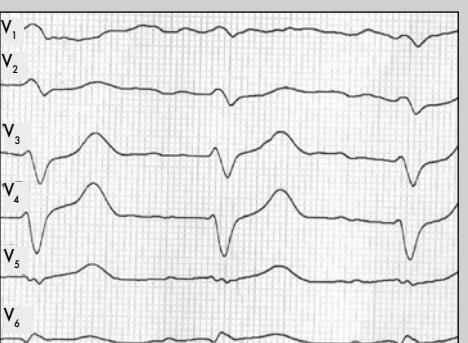


Рис. 11. Поширений Q-ІМ задньої та бічної стінок ЛШ та ІМ передсердь, гостра стадія



Таблиця. Локалізація ІМ та ураження вінцевих артерій		
Локалізація ІМ	Відведення	Уражена вінцева артерія
Передньоперегородковий	V_1 - V_2 (V_3)	ПМШГ ЛВА
Передньоверхівковий	V_3 - V_4 , Anterior	
Передній (передньо-перегородково-верхівковий)	V_1 - V_4 , Anterior	ОГ ЛВА або діагональна гілка ПМШГ
Передньобічний	V_5 , V_6 , I, aVL, Inferior	
Високий бічний	aVL, (I), V_4 - V_6	Діагональна гілка ПМШГ
Передньо-верхівково-бічний	V_3 - V_6 , I, aVL, Anterior, Inferior	
Поширений передній	V_1 - V_6 , I, aVL, Anterior, Inferior	ПМШГ ЛВА або стовбур ЛВА
Задньодіафрагмальний (нижній)	III, aVF, II, Dorsalis	
Задньобазальний (задній)	V_7 - V_9 , S_1 - S_4	Задня нижніа гілка ПВА або ОГ ЛВА
Задньобічний	III, aVF, II, V_5 - V_6	
Поширений задній	III, aVF, II, V_7 - V_9 , S_1 - S_4 , Dorsalis	Задня нижніа гілка ПВА або ПМШГ, або ОГ ЛВА
Циркулярний інфаркт верхівки	III, aVF, II, (V_7 - V_9), V_3 - V_6 , Anterior, Inferior; V_2 - V_4 (V_5 , V_6), I, aVL, II, III, aVF, Dorsalis, Anterior, Inferior	
Передньозадній інфаркт	II, III, aVF, Dorsalis, (V_7 - V_9), V_1 - V_4 , Anterior	ПВА і ПМШГ ЛВА
ІМ правого шлуночка	Ознаки заднього ІМ (III, aVF, II, Dorsalis), а також V_1 (V_2), V_3 R- V_6 R	

Примітка: V_4 - V_6 - відведення, зареєстровані на два ребра вище від звичайних.

Байєс де Луна та співавт., 2009). Прямі ознаки ІМ реєструються у відведеннях V_3 - V_6 , I, aVL, Anterior, Inferior за Небом, реципрокні — у III, aVF, іноді у II відведенні.

Поширений ІМ передньої стінки ЛШ

Такий ІМ зумовлений частіше оклюзією стовбура ЛВА або її ПМШГ у проксимальному сегменті (Орлов, 2003; Байєс де Луна та співавт., 2009). Прямі ознаки ІМ реєструються у відведеннях V_1 - V_6 , а також I, aVL, Anterior, Inferior, інколи — у II відведенні (див. рис. 2). У цих відведеннях реєструються патологічний зубець Q, значний підйом сегмента ST, часто у вигляді монофазної кривої. Поява зубця Q призводить до формування шлуночкового комплексу із графікою QR або QS. Реєстрація комплексу QS у відведеннях V_1 - V_4 вказує на трансмуральний ІМ передньої стінки ЛШ, а наявність графіки QS у відведеннях з V_1 до V_5 - V_6 — високу ймовірність формування гострої або, надалі, хронічної аневризми ЛШ зазначеної локалізації.

При поширеному трансмуральному некрозі формування патологічного зубця Q (QS) може відбуватися дуже швидко та інколи навіть випереджає динаміку сегмента ST і зубця T (Сиркін, 1998). На це необхідно зважати при повторному ІМ вказаної локалізації, який виникає у зоні рубця, про що свідчить зникнення зубця R або поглиблення зубця Q. Реципрокні зміни з'являються у відведеннях III, aVF (інколи також у II), Dorsalis. Якщо при Q-ІМ передньої стінки ЛШ реципрокні зміни не реєструються, це може бути зумовлено лише великовогнищевим рубцевим кардіосклерозом задньої стінки ЛШ.

Поширений ІМ передньої стінки ЛШ прогностично несприятливий, часто ускладнюється серцевою недостатністю, життєво небезпечними шлуночковими аритміями, фібриляцією передсердь. Нерідко виникають стійкі порушення внутрішньошлуночкової провідності. АВ-блокади виникають рідко, але їхня поява при цій локалізації ІМ асоціюється з погіршенням прогнозу виживання хворих у чотири рази.

Задньодіафрагмальний ІМ

ІМ цієї локалізації зазвичай пов'язаний з оклюзією задньої нижніа артерії. Прямі ознаки реєструються у відведеннях III, aVF, II, Dorsalis за Небом (див. рис. 1) (Орлов, 2003). Діагностика нижнього ІМ ускладнюється тим, що в нормі у III відведенні часто реєструється не патологічний зубець q. Водночас при ІМ зубець q у III відведенні за своїми характеристиками не завжди відповідає патологічному. Зубець Q у відведенні III вважається

патологічним, якщо за амплітудою він становить $>25\%$ зубця R, тривалістю $\geq 0,03$ с або є розщепленим. Інколи в рубцевій стадії вогнищеві зміни задньої стінки ЛШ виявляються розщепленням, зазубреністю зубця R або шлуночковим комплексом rSr у III відведенні.

Втім наявність вказаних змін лише в III відведенні не є значущою ознакою гострого ІМ. Водночас характерним є поєднання ознак: зниження амплітуди зубця R після патологічного зубця QIII, характерні зміни сегмента ST і зубця T у цьому ж відведенні. Зміни ЕКГ у III відведенні обов'язково поєднуються з патологічним зубцем Q у відведеннях aVF і II. Велике значення має аналіз ЕКГ у динаміці спостереження разом з оцінкою клінічної симптоматики. Реципрокні зміни реєструються у відведеннях I, aVL, V_1 - V_3 , Anterior у вигляді зниження сегмента ST і високого позитивного («коронарного») зубця T. Еволюція реципрокних змін відбувається швидше, ніж прямих ознак ІМ. Задньодіафрагмальний (нижній) ІМ нерідко ускладнюється АВ-блокадами проксимального типу.

Задньобазальний ІМ

Це один із найскладніших для діагностики ІМ, оскільки прямих ознак ІМ у 12 загальноприйнятих відведеннях немає (рис. 6). Характерні для ІМ зміни ЕКГ можуть бути виявлені у відведеннях V_7 - V_9 , Dorsalis та S_1 - S_4 (Орлов, 2003). У цих відведеннях реєструються патологічні зубці Q, спостерігається характерна динаміка кінцевої частини шлуночкового комплексу. Важливо зважати на реципрокні зміни у відведеннях V_1 - V_3 , V_3 R, Anterior. Це, зокрема, збільшення амплітуди та розширення зубців R, горизонтальна або дугою вниз депресія сегмента ST, високі гостровершинні зубці T. Комплекс QRS у відведеннях V_1 , V_2 , V_3 R може мати графіку R, RS, Rs, а тривалість зубця R становить $\geq 0,04$ с. Реципрокні зміни можуть передувати появі прямих ознак ІМ. У відведеннях II, III, aVF прямих ознак гострого ІМ може не бути.

У разі ІМ задньої стінки ЛШ нерідко з'являються порушення автоматизму синусового вузла, передсердні тахіаритмії та АВ-блокади різного ступеня. Загалом при задніх інфарктах АВ-блокади з'являються дещо частіше, ніж при передніх. Їхній перебіг є відносно більш сприятливим, але в деяких випадках виникає потреба в імплантації електрокардіостимулятора. Задньобазальний (задній) ІМ переважно зумовлений оклюзією правої задньої нижніа артерії (Байєс де Луна та співавт., 2009).

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 49

Поширений ІМ задньої стінки ЛШ

Цей тип поєднує ознаки ІМ нижньої та задньобазальної стінок ЛШ. Прямі ознаки гострого ІМ реєструються у відведеннях III, aVF, II, V₇-V₉, Dorsalis, S₁-S₄, реципрокні – у відведеннях I, aVL, V₁-V₃, V3R, Anterior (рис. 7). ІМ задньої стінки може поширюватися на задню частину міжшлуночкової перегородки. У цьому разі нерідко з'являються постійні чи мимовільні блокади ніжок пучка Гіса або порушення АВ-провідності. Поширений ІМ задньої стінки ЛШ переважно виникає внаслідок оклюзії проксимального сегмента ПВА або ОГ ЛВА при лівому типі кровопостачання серця.

Задньобічний ІМ

Задньобічний ІМ зумовлений одночасним ураженням задньої та бічної стінок ЛШ. Такий ІМ зазвичай виникає при оклюзії ОГ ЛВА (Байєс де Луна та співавт., 2009). Прямі ознаки ІМ реєструються у відведеннях I, II, III, aVL, aVF, Dorsalis, Inferior, V₅, V₆, можливо V₇-V₉, реципрокні – у відведеннях V₁-V₃.

Циркулярний ІМ

Циркулярний (верхівковий) ІМ переважно виникає при ураженні ОГ ЛВА або ПВА при правому типі коронарного кровообігу, коли ці судини постачають кров'ю бічну стінку ЛШ і верхівку (Байєс де Луна та співавт., 2009; Орлов, 2003). Некроз охоплює верхівку серця та прилеглі відділи передньої, бічної і задньої ділянок ЛШ. Прямі ознаки ІМ реєструються майже в усіх відведеннях, крім V₁-V₂ (рис. 8). Якщо циркулярний ІМ охоплює задньобазальні відділи ЛШ, то у відведеннях V₁-V₂ реєструються характерні реципрокні ознаки некрозу: високі зубці R і T з одночасною депресією сегмента ST. Інший варіант ЕКГ-виявів циркулярного ІМ – поява прямих ознак ІМ у відведеннях V₂-V₄ (V₅, V₆), I, aVL, II, III, aVF, Anterior, Dorsalis, Inferior.

Передньозадній ІМ

Передньозадній ІМ виникає при одночасному ураженні передньої та задньої частин міжшлуночкової перегородки і прилеглих до неї ділянок передньої та задньої стінок. Характерні прямі ознаки ІМ реєструються одночасно у відведеннях II, III, aVF, Dorsalis, іноді V₇-V₉ та у відведеннях V₁-V₄, Anterior або в деяких із них (рис. 9) (Сиркін, 1991; Орлов, 2003).

В осіб із хронічною ішемічною хворобою серця часто спостерігається багатосудинне стенозувальне ураження вінцевих артерій з розвитком колатерального кровообігу. В цьому разі при субтотальному стенозі однієї з вінцевих артерій постачання її зони частково забезпечується за рахунок колатералей з іншої артерії, оклюзія якої може призвести до розвитку циркулярного ІМ або навіть ІМ двох протилежних ділянок. Наприклад, якщо у хворого сформувався субтотальний стеноз ПВА, і кровопостачання відповідних ділянок міокарда забезпечувалося за рахунок колатералей з ПМШГ ЛВА, гострий її тромбоз може призвести до передньозаднього ІМ або поширеного циркулярного ІМ.

ІМ правого шлуночка

ІМ ПШ зазвичай поєднується з ІМ задньої стінки ЛШ. Переважно ураження міокарда поширюється на задню стінку ПШ, значно рідше – на бічну або навіть передню стінку. Клінічно ІМ ПШ виявляється ознаками виразної правшлуночкової серцевої недостатності (Сиркін, 1991; Орлов, 2003; Асоціація кардіологів України, 2013).

Поширення ІМ із ЛШ на ПШ погіршує прогноз виживання хворих. Ознаки ІМ ПШ у загальноприйнятих відведеннях ЕКГ практично не виявляються. Запідозрити його можливо, якщо на тлі ознак

задньодіафрагмального або поширеного заднього ІМ у відведенні V₁, рідше у V₁-V₂ реєструється елевация сегмента ST із випуклістю догори в поєднанні з негативними зубцями T. Прямі ознаки ІМ ПШ (зникнення зубця R, поява зубців Q і підйом сегмента ST дугою догори) виявляють у відведеннях V₃R-V₆R (рис. 10).

Діагностичне значення має типова для інфаркту динаміка сегмента ST і зубця T у цих відведеннях. Реципрокні зміни ІМ ПШ інколи реєструються у відведеннях V₇-V₉, якщо немає ушкодження задньобазальної стінки ЛШ. ІМ задньої стінки ЛШ із поширенням на ПШ переважно виникає внаслідок оклюзії проксимального сегмента ПВА. Ізольований ІМ ПШ трапляється рідко – у випадку оклюзії крайової гілки ПВА, або коли після перенесеного раніше нижнього ІМ виникла нова проксимальна оклюзія ПВА.

Інфаркт передсердь

Інфаркт передсердь ізольовано практично не трапляється. Ураження передсердь частіше діагностують при задньобазальному ІМ. Клінічно інфаркт передсердь виявляється появою різноманітних суправентрикулярних порушень ритму: фібриляції та тріпотіння передсердь, пароксизмальних тахікардій, суправентрикулярної екстрасистолії, синоаурикулярних блокад (Орлов, 2003). Значущою ознакою інфаркту передсердь є підйом сегмента PQ на $\geq 1,5$ мм тривалістю 0,04-0,08 с (рис. 11).

Інфаркт міокарда без зубця Q

Терміном «ІМ без зубця Q» (не-Q-ІМ, або дрібновогнищевий ІМ) об'єднують поняття інтрамурального і субендокардіального ІМ. Втім інколи обсяг ураження при дрібновогнищевому ІМ може бути не меншим, ніж при великовогнищевому.

Інтрамуральний ІМ

При інтрамуральному ІМ вогнище некрозу розташоване у товщі міокарда, не досягає ні ендокарда, ні епікарда. При такій локалізації ІМ не формується патологічний зубець Q, а над зоною некрозу реєструється знижена амплітуда зубця R, який нерідко розщеплений. Сегмент ST інколи залишається на ізолинії з випуклістю дугою вгору, але частіше реєструється його типова для ІМ елевация, рідше – депресія. Крім того, з'являються глибокі, негативні, рівнобічні зубці T. Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу реєструються у трьох і більше послідовних грудних відведеннях (рис. 12). «Коронарні» зубці T в осіб із інтрамуральним ІМ зберігаються протягом кількох тижнів (Орлов, 2003).

Субендокардіальний ІМ

При субендокардіальному ІМ формується інфаркт тонкого шару міокарда, розташованого під ендокардом. Некроз може бути поширеним, але зубця Q зазвичай немає. В нормі збудження субендокардіальних відділів міокарда не впливає на формування комплексу QRS. Тому при локалізації некрозу в цій ділянці зубця Q немає, а зміни ЕКГ зумовлені появою субендокардіального пошкодження та ішемії навколо інфаркту. Найхарактерніша ознака субендокардіального ІМ – стійка горизонтальна або косинусна депресія сегмента ST у кількох суміжних відведеннях тривалістю не менш ніж 0,08 с (рис. 13). Зубець T може бути негативним, зливатися зі зниженим сегментом ST, двофазним або позитивним. У відведеннях над зоною ІМ ймовірне зниження амплітуди зубця R.

Загалом ЕКГ-ознаки ІМ без зубця Q неспецифічні, й діагностика такого ІМ завжди здійснюється на підставі аналізу клінічних даних та результатів лабораторних тестів. За наявності больового синдрому без супутнього підйому сегмента ST на ЕКГ або у разі невизначеності ЕКГ-даних спочатку встановлюють діагноз гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST.

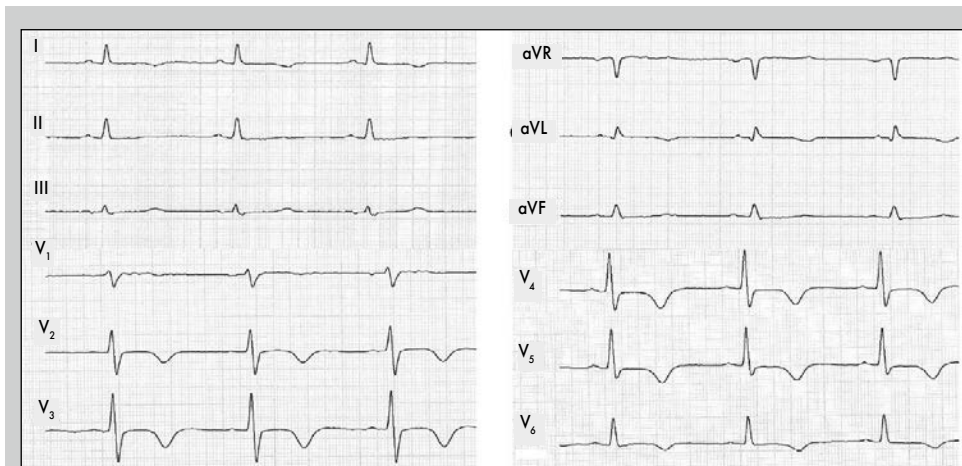


Рис. 12. Поширений не-Q-ІМ передньої стінки ЛШ

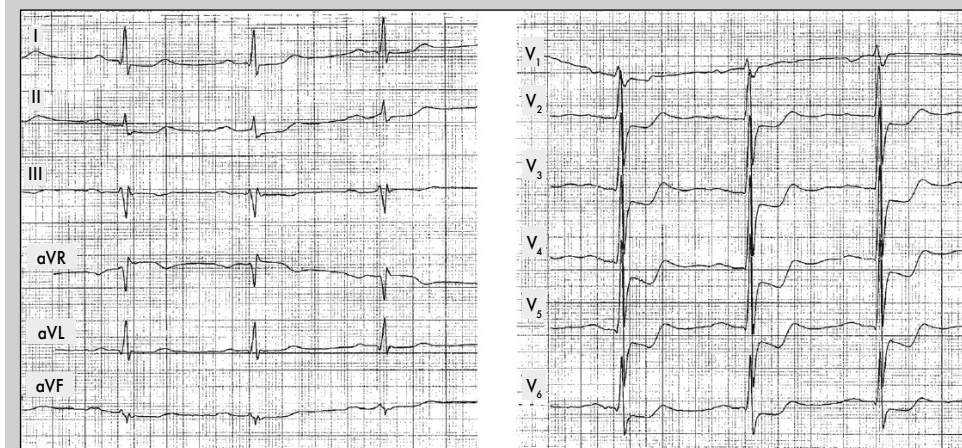


Рис. 13. Субендокардіальний ІМ передньої стінки ЛШ

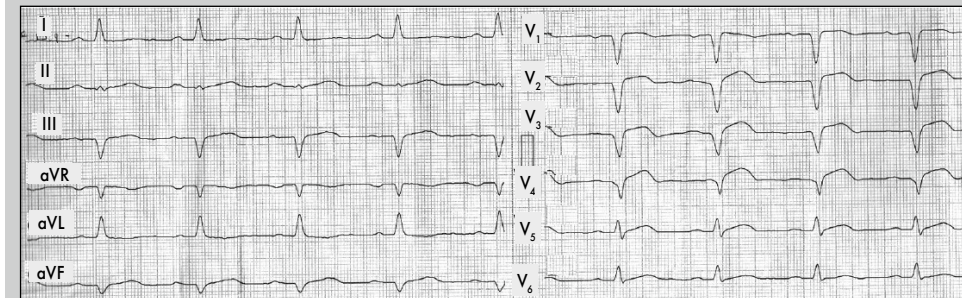


Рис. 14. Гострий повторний Q-ІМ передньої стінки та великовогнищеві рубцеві зміни нижньої стінки ЛШ

Далі необхідно визначити біомаркери некрозу міокарда – тропонін Т або І. Якщо результат тропонінового тесту позитивний, діагностують ІМ без зубця Q (ESC/АНА/ACC/WHF, 2012; Асоціація кардіологів України, 2013). ІМ без зубця Q особливо часто спостерігається при повторних ІМ.

Інфаркт папілярних м'язів

Інфаркт папілярних м'язів не трапляється ізольовано, а може супроводжувати ІМ передньої або задньої стінки ЛШ. Ознаки інфаркту папілярних м'язів неспецифічні. До них належать стійка депресія сегмента ST, поява негативного зубця U у III, aVF і грудних відведеннях (Орлов, 2003). Більше діагностичне значення мають клінічні ознаки та дані ехокардіографії.

Повторний ІМ

Діагностика повторних ІМ досить складна. Ознак повторного ІМ на ЕКГ може взагалі не бути. Корисним є порівняння ЕКГ, зареєстрованої після больового нападу, з попередніми. Повторний ІМ може виникати у різних відділах міокарда: поруч чи на відстані від рубця, на протилежній до нього стінці, в зоні рубця. Якщо свіжий ІМ формується поруч або на відстані від ділянки рубця (наприклад ІМ бічної стінки за наявності рубця у передньоперегородковій або передньо-перегородково-верхівковій ділянці), раніше перенесений ІМ не ускладнює діагностики повторного ІМ (рис. 14).

У ситуації, коли повторний ІМ виникає на протилежній до рубця стінці, ознаки рубцевих змін можуть нівелюватися внаслідок появи реципрокних змін у протилежних до зони ІМ відведеннях. Залежно від співвідношення розмірів старого рубця та гострого ІМ, нівелювання ознак може

виявлятися у зменшенні або зникненні зубця Q, збільшенні амплітуди зубця R, трансформації негативного зубця T у позитивний. Що більшими є розміри гострого ІМ, то більше нівелюються ознаки рубцевих змін. Реципрокні зміни у разі повторного ІМ можуть з'являтися раніше від прямих.

Отже, раптова позитивна динаміка у ділянці старого рубця може бути першою ознакою повторного ІМ. Незважаючи на виразність ЕКГ-ознак гострого повторного ІМ, вони можуть бути меншими за дійсні розміри за поширеністю і глибиною, виявлятися лише змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу і спостерігатися в меншій кількості відведень. При невеликих розмірах гострий повторний ІМ може взагалі не відобразитися на ЕКГ (Сиркін, 1991; Орлов, 2003).

Діагностика повторного ІМ у ділянці старого рубця ще важча. Гострий ІМ у зоні рубця призводить до збільшення ознак рубцевих змін у вигляді поглиблення зубця Q, зменшення амплітуди зубця R. Одночасно може спостерігатися підйом сегмента ST із характерною для гострого ІМ графікою та позитивізацією раніше негативного зубця T. Повторний ІМ без зубця Q у ділянці рубця інколи виявляється лише надто швидкою позитивною динамікою зубця T. «Позитивні» зміни сегмента ST і зубця T можуть спостерігатися також при повторному ІМ із зубцем Q у зоні рубця в перші години хвороби.

Наголосимо, що за наявності рубцевих змін будь-яка динаміка ЕКГ після нападу болю може бути зумовлена погіршенням коронарного кровоплину. В усіх таких випадках встановленню діагнозу допомагає залучення клінічних та лабораторних даних (Асоціація кардіологів України, 2013).

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

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



2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

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



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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

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

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

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

Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

Пацієнт із подагрою: втрачені можливості та нові перспективи

Захворюваність на подагру у всьому світі поступово зростає. Найпоширенішими причинами її розвитку є шкідливі харчові звички, низька фізична активність, збільшення захворюваності на ожиріння й метаболічний синдром. Незважаючи на добре відому етіологію хвороби та наявність ефективних засобів лікування, досі лишилися прогалини щодо якості медичної допомоги. Зокрема, пацієнти з подагрою мають підвищений ризик виникнення серцево-судинних (СС) подій та смерті. В червні 2020 р. у формі вебінару пройшла науково-практична школа Асоціації ревматологів України «Кістково-м'язова система та сполучна тканина в фокусі ревматології». В межах цього заходу сучасні аспекти лікування подагри та СС-безпеки висвітлювала завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д. мед. н., професорка Світлана Іванівна Сміян.

«Влучення в ціль» при подагрі

На подагру страждає близько 9,2 млн осіб у США (FitzGerald et al., 2020), тоді як у Європі більш ніж половина людей потерпають від нападів подагри та не відстежують рівень сечової кислоти (СК). У листопаді 2019 р. Американська колегія ревматологів (ACR) переглянула свої клінічні настанови щодо ведення осіб із подагрою, визначивши стратегією лікування як «ціль для всіх». Сироватковий ціловий рівень СК залишається таким, як у рекомендаціях 2012 р. (<360 мкмоль/л [6 мг/дл]), але у попередньому документі передбачалося цілеспрямоване фармакологічне зниження уратів лише у пацієнтів із тофусами, частими нападами або хронічною хворобою нирок (ХХН) (FitzGerald et al., 2020). Натомість 2019 р. на щорічних зібраннях ACR та Асоціації фахівців з ревматології (ARHP) було визнано, що вся подагра є тофусною.

За даними двоенергетичної комп'ютерної томографії (КТ) та автопсихічних досліджень було виявлено відкладення кристалів СК у СС-системі, які були пов'язані з вищим коронарним показником кальцію. Ця нова модальність може відігравати важливу роль для пацієнтів, що мають ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) (Klauser et al., 2019).

Сучасні рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2016), Британського товариства ревматології (BSR, 2017) та ACR (2020) щодо лікування гіперурикемії (ГУ) в пацієнтів із подагрою наведені в таблиці. Стосовно фармакотерапії, в усіх зазначених документах як препарат першої лінії рекомендований алопуринол, другої лінії – фебуксостат або урикозурики (EULAR, 2016; BSR, 2017; ACR, 2020), при цьому відповідно до настанови ACR (2020) фебуксостат має перевагу над урикозуриками.

На жаль, в Україні не ведуть статистику щодо переносимості уратознижувальної терапії (УЗТ). Проте 2020 р. було опубліковано роботу з економічної ефективності послідовного зниження рівня уратів при подагрі у Сингапурі на підставі даних метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих до 1 червня 2018 р. Як зазначено, на терапію алопуринолом не відповідали 73 062 пацієнти з рівнем СК 6–8 мг/дл (n=1 431 055), а також 79 218 осіб із показником 8–10 мг/дл (n=917 694) (Pruis et al., 2020).

СС-безпека: підхід «чекайте та дивіться»

С.І. Сміян зазначила, що хворі на подагру мають підвищений СС-ризик порівняно з тими, хто не страждає на це захворювання. Наразі південнокорейські вчені рекомендують підхід «чекайте і дивіться» (Cheon, Song, 2020). В останніх рекомендаціях вони піднімають питання, чи слід знову обирати алопуринол як основний препарат для боротьби із ГУ в пацієнтів з подагрою? На їхню думку, вибір УЗТ слід здійснювати після ретельного обстеження хворого, а лікарі мають підбирати препарати із врахуванням не лише основної, але й супутньої патології.

Так, в осіб без ниркової дисфункції або ССЗ необхідно починати терапію з низьких доз фебуксостату (20 чи 40 мг) або алопуринолу (100 мг/добу). При цьому збільшення дози варто розглядати після оцінки ефективності препарату та побічних явищ.

Тестування на HLA-B*5801 (розщеплений антиген від широкого антигена В17, сестринського серотипу В57, що асоційований із запальним некротичним захворюванням шкіри, спричиненим алопуринолом) слід проводити перед початком використання алопуринолу в пацієнтів із ХХН III стадії або вище. Якщо тест на HLA-B*5801 недоступний, рекомендовано почати з низької дози фебуксостату як УЗТ першої лінії.

Також доцільно розпочинати терапію алопуринолом або фебуксостатом у низьких дозах

особам із високим СС-ризиком (ССЗ, інсульт в анамнезі) або двома чи більше факторами ризику ССЗ, як-то артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ХХН, метаболічний синдром тощо. При цьому лікар має повідомити пацієнтів про можливу вірогідність розвитку ССЗ. Якщо хворий вже приймає один з інгібіторів ксантиноксидази, доцільно використовувати попередній препарат (Cheon, Song, 2020).

Своєю чергою ACR рекомендує хворим на подагру, що приймають УЗТ, з анамнезом ССЗ на тлі даного лікування умовний перехід на альтернативний засіб, якщо він доступний та відповідає настановам ACR 2020 р. Наприклад, доцільно перейти на фебуксостат, якщо алопуринол неефективний у пацієнтів з анамнезом ССЗ (FitzGerald et al., 2020). Але при цьому наголошено на тому, що ГУ є вагомим фактором СС-ризiku. Тож відсутність лікування в контрольній групі означає абсолютний ризик ССЗ, тоді як той, що пов'язаний із фебуксостатом, – невідомий. Також вказано на те, що часто пацієнти готові прийняти певний додатковий ризик ССЗ, доки терапія може адекватно контролювати подагру. Вочевидь, лікарі та хворі мають брати участь у спільному прийнятті рішень під час розгляду призначення фебуксостату в осіб із високим СС-ризиком.

Таким чином, за призначення алопуринолу лікування слід починати зі 100 мг/добу та титрувати по 50–100 мг кожні чотири тижні для досягнення цільового рівня СК <360 мкмоль/л. Нижче початкове дозування (50 мг) варто розглянути для пацієнтів літнього віку, осіб із порушеннями функції нирок та печінки. Звичайна підтримувальна доза алопуринолу за легкого перебігу хвороби становить 100–200 мг щодня, у середньотяжких і тяжких випадках – 300–600 та 700–900 мг щодня відповідно. Максимальне добуве дозування алопуринолу становить 900 мг залежно від функції нирок. Дози, що перевищують 300 мг щодня, слід розділити на декілька прийомів.

Слід зауважити, що перед початком терапії фебуксостатом потрібно виконати функціональні проби печінки та періодично проводити їх після початку лікування на підставі клінічних даних. Починати доцільно з дози 80 мг/добу, за неефективності – збільшувати до 120 мг/добу через чотири тижні. При ураженні печінки максимальна доза фебуксостату становить 80 мг/добу. За можливості слід уникати застосування препарату в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та/або серцевою недостатністю.

Рівень СК та СС-події

Щодо можливих СС-ризиків на тлі приймання фебуксостату, рекомендації Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) значною мірою

базувалися на результатах рандомізованого подвійного сліпого дослідження СС-безпеки фебуксостату та алопуринолу в пацієнтів із подагрою та ССЗ (n=6190) (CARES). Було зроблене припущення, що фебуксостат був зіставний з алопуринолом стосовно частоти несприятливих СС-подій. Загальна та СС-смертність виявилися дещо вищими у групі фебуксостату, ніж алопуринолу. Різка зростання летальних випадків спостерігалася після відміни препаратів, однак точна причина цього явища невідома (White et al., 2020). У 88% хворих на подагру КТ продемонструвала осідання кристалів СК у судинах, а припинення терапії алопуринолом та фебуксостатом призводило до гострої запальної реакції через різке підвищення рівня СК у сироватці крові (Jansen et al., 2019).

З огляду на гіпотезу, що деякі СС-ускладнення можуть корелювати з нападами подагри, було досліджено зв'язок між СС-подією та ініціацією терапії гіпоурикемічним препаратом під час гострого нападу подагри та/або коливанням рівня СК. Як показано, початок дії фебуксостату та алопуринолу суттєво пов'язаний із гострим інфарктом міокарда та церебральними подіями (Kim et al., 2020). При пошкодженні тканин за умов нападу подагри відбувається синтез ще більшої кількості СК, що веде до синтезу нових моноцитів, продовжуючи запалення та ураження тканин. Моноцити виділяють IL-1β у відповідь на другу активацію подразниками, що змінює імунну відповідь на запалення.

Тому, відповідно до останньої настанови ACR, рішення про ініціацію УЗТ під час нападу подагри носить умовний характер (FitzGerald et al., 2020). Волночас у всіх умовних рекомендаціях можуть існувати фактори та переваги, що розумно підтримують затримання початку УЗТ, поки напад не пройде. Беручи до уваги останні дані з приводу того, що початок УЗТ під час нападу може призвести до різкого зростання ризику розвитку інфаркту міокарда, судинних та церебральних подій, призначати УЗТ доцільно лише тоді, коли напад подагри завершений.

Фебуксостат: аспекти ефективності

У систематичному огляді економічної ефективності алопуринолу та фебуксостату (94 випробування) автори дійшли висновку, що у всіх стратегіях лікування відповідно до рівня СК фебуксостат продемонстрував переваги над алопуринолом. Окрім того, у дослідженнях, в яких показником ефективності визначено якість життя, лікування фебуксостатом як препаратом другої лінії виявилось економічно вигідним (Rezpour et al., 2020). При цьому фебуксостат є дієвим не лише для досягнення цільового рівня СК, але й для запобігання



С.І. Сміян

розвитку нових нападів подагри, сечокам'яної хвороби, прогресування ЦД, а також профілактики летальних випадків у зазначених пацієнтів. На додачу, в рандомізованому подвійному засліпленому плацебо-контрольованому дослідженні впливу фебуксостату при ранній подагрі показано, що він зменшує інтенсивність синовіту та знижує частоту загострень (Dalbeth et al., 2017).

Як зауважила професорка, коли постає питання, чи слід лікувати пацієнта з тофусами за умови нормальної концентрації СК, багато дослідників вважають, що так. Зокрема, ретроспективно було проаналізовано ефективність та безпеку фебуксостату в пацієнтів із подагрою та низьким рівнем СК. Зокрема, середній вміст СК значно знизився з 6,51±0,28 до 4,24±0,38 мг/дл (на 34,8% порівняно з вихідним показником). Після 1-річного лікування об'єм тофусів зменшився приблизно на 62,8%. Сироватковий креатинін знижувався поетапно у хворих на подагру та ХХН з 162,5±9,2 до 131,4±11,0 мкмоль/л. Через два місяці після початку лікування кількість загострень подагри почала помітно зменшуватися і майже не спостерігалася через один рік. Загалом через рік лікування фебуксостатом середня концентрація СК значно знизилася, а ниркова функція поступово покращувалася. Таким чином, фебуксостат чинить помітний уратознижувальний ефект у пацієнтів із подагрою в діапазоні низького рівня СК та за наявності тофусів (Shen et al., 2018).

На фармринку України фебуксостат представлений препаратом **Ефстат** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). **Ефстат** є генеричним лікарським засобом із доведеною біоеквівалентністю до оригінального препарату. Для забезпечення високої якості **Ефстату** використовується виробнича платформа у Європі (компанія «Дженефарм С.А.», Греція), де фебуксостат виробляється для потреб країн ЄС. Поєднання високої якості препарату та доступної ціни робить **Ефстат** («Дарниця») оптимальним варіантом лікування подагри в сучасній клінічній практиці.

Контроль у пацієнтів із коморбідною патологією

Пацієнт із подагрою та коморбідними патологіями має отримувати адекватне лікування кожного супутнього стану, що, зокрема, впливає на якість життя та її тривалість. Як наголосила спікерка, терапія подагри ускладнюється у коморбідних хворих з ожирінням, ЦД, високим СС-ризиком, які не дотримуються рекомендацій щодо лікування супутніх станів, не контролюють рівень СК або у разі неефективності алопуринолу.

У пацієнта з СС-ризиком та ГУ за неефективності алопуринолу потрібно вирішити, як саме знизити СК. У такому випадку слід призначити фебуксостат у низьких дозах на нетривалий час, пояснити хворому важливість дотримання дієти, моніторингу СК та коригування способу життя.

Доведено, що пацієнти, які контролюють артеріальний тиск, рівень ліпідів та ХХН, а також лікують СН, мають більшу тривалість життя та нижчий рівень смертності порівняно з особами, що не дотримуються рекомендацій стосовно терапії супутніх станів.

Підготувала **Олександра Демецька**



ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ*

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



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

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

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

** Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

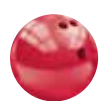
ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



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



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



Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

* Safety and Efficacy of Ezetimibe Added on to Rosuvastatin 5 or 10 mg Versus Up-Titration of Rosuvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (the ACTE Study). Am J Cardiol 2011;108:523–530.

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу; для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.

Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

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

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

