



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 6 (73)
грудень 2020 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Кандидат медичних наук

Євген Заїка

Усі грані статинотерапії:
на стику спеціальностей

Читайте на сторінці 8



Докторка медичних наук,
професорка

Олена Коваль

Можливості
статинотерапії
у хворих на COVID-19

Читайте на сторінці 21



Докторка медичних наук,
професорка

Лариса Міщенко

Діагностика
та лікування
артеріальної гіпертензії

Читайте на сторінці 30



Кандидатка медичних наук

Галина Мостбауер

Ішемічна хвороба серця
та алкоголь:
дві сторони однієї медалі

Читайте на сторінці 38



Доктор медичних наук,
професор

Олег Яременко

Актуальні аспекти
хондропротекторної терапії
при остеоартрозі

Читайте на сторінці 41

Клівас

Час судинам працювати без холестерину

Ефективно знижує рівень ХС та ХСЛПНЩ¹

Висока якість виробництва, підтверджена європейським GMP сертифікатом²

Доступна терапія, завдяки соціальній програмі³

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Клівас.
Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг).
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС C10A A07. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Показання. Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Лікування атеросклерозу.

Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения.
Категорія відпуску. За рецептом.
Р.П. №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. Виробник: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (група швейцарської компанії ACINO).

1 – Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНП (загальний ХС не є цільовим показником) і підвищує ХС ЛПВП.
Peter H. Jones et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol 2003;93:152–160.
2, 3 – Внутрішні файли компанії.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»,
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124
Компанія Acino Group, Швейцарія,
+38 044 281 2333
acino.ua



VITRUM® plus OMEGA-3

із серця океану

- ♥ Для підтримки нормального ліпідного обміну
- ♥ Для зниження ризику розвитку атеросклерозу
- ♥ Сприяє захисту клітин від оксидативного стресу
- ♥ Підтримує нормальну функцію серця¹



Виготовлено у Великобританії

OMEGA-3

поліненасичені жирні кислоти

із сардин дикого походження²

Застосування поліненасичених жирних кислот омега-3 у пацієнтів із гіпертригліцеридемією

Гіпертригліцеридемія – це підвищений рівень тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові натще. Серед факторів, які можуть чинити суттєвий вплив на зростання даного показника, – використання ліків, генетичний чинник, загальний стан здоров'я, спосіб життя, режим харчування, низка супутніх захворювань тощо. Відповідно до рекомендацій Американської асоціації серця (АНА), в осіб із підвищеним рівнем ТГ доцільно застосовувати поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) омега-3. Робоча група АНА проаналізувала й узагальнила наукові дані щодо впливу ПНЖК омега-3 на плазмові концентрації ТГ й інших ліпідів, ліпопротеїнів у пацієнтів із надмірним вмістом ТГ. Автори мали на меті детально розглянути ефекти засобів, які містять ПНЖК омега-3, зокрема як додаткового терапевтичного варіанта, особливо у поєднанні зі статинами. Отримані результати опубліковані у виданні Circulation (2019; 140: e673-e691). Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень даного документа.

Концентрацію ТГ у плазмі крові натще класифікують як нормальну (<150 мг/дл), граничну (150–199 мг/дл), високу (200–499 мг/дл) і дуже високу (≥500 мг/дл) (Miller et al., 2011). У пацієнтів із дуже високим рівнем ТГ (особливо при ≥1000 мг/дл) імовірність розвитку гострого панкреатиту збільшується (Ewald et al., 2009). Основною метою за такої клінічної ситуації є зниження рівня ТГ до <500 мг/дл (Jacobson et al., 2015).

Клінічні стани, асоційовані з підвищенням рівня ТГ

- надмірна вага або ожиріння
- інсулінорезистентність або метаболічний синдром
- цукровий діабет, особливо при поганому глікемічному контролі
- надмірне вживання алкоголю, цукру, насичених жирів
- гіпотиреоз
- хронічна хвороба нирок
- нефротичний синдром
- малорухливий спосіб життя
- вагітність (особливо 3-й триместр)
- ліпоатрофія
- системні запальні захворювання (як-от ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, інфекційні патології)

Інтерес до ПНЖК омега-3, зокрема ейкозапентаєнової (ЕПК) та докозагексаєнової (ДГК) кислот, останнім часом значно підвищився, адже вони впливають на життєво важливі процеси в організмі. У масштабних випробуваннях, в яких вивчали ефект засобів із ПНЖК омега-3 у дозі 4 г/добу, вміст холестерину (ХС) ліпопротеїнів невисокої щільності (не-ЛПВЩ) та аполіпопротеїну В (апо-В) помірно знижувався, що свідчить про зменшення загальної кількості атерогенних ліпопротеїдів. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні REDUCE-IT щодо використання ЕПК у хворих групи високого ризику, які отримували статини, позитивний вплив ПНЖК омега-3 (4 г/добу) для скорочення ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССЗ) у пацієнтів із гіпертригліцеридемією підтвердився зниженням частоти основних несприятливих серцево-судинних (СС) подій на 25%.

Оптимальні терапевтичні заходи для зниження вмісту ТГ

У разі наявності підвищення рівня ТГ будь-якого ступеня, перш ніж розпочинати терапію, необхідно виявити й усунути зворотні вторинні причини розвитку такого стану, як-то гіпотиреоз або погано контрольований цукровий діабет 2-го типу. Крім того, спершу варто запровадити інтенсивну корекцію раціону харчування та способу життя (Grundy et al., 2019). Такі зміни включають втрату ваги, збільшення фізичної активності, обмеження споживання алкоголю, ініціювання різних практик здорового харчування, таких як зниження вживання рафінованих вуглеводів та простих цукрів, заміщення насичених і трансжирів ненасиченими, збільшення споживання морепродуктів (особливо з високим вмістом ПНЖК омега-3).

У рекомендаціях АНА (2002) йшлося про доцільність збільшення споживання омега-3 з їжею та дієтичних добавок із ПНЖК омега-3 для досягнення їхньої концентрації в організмі 2–4 г/добу (загальної кількості ЕПК + ДГК) з метою зниження рівня ТГ під наглядом лікаря (Kris-Etherton et al., 2002). У документі 2011 р. детально висвітлені варіанти оптимального режиму харчування, способу життя та коротко – медикаментозні методи лікування гіпертригліцеридемії (Miller et al., 2011). Зокрема, зазначено, що помірне збільшення вмісту ТГ часто асоційоване

з підвищеним ризиком розвитку АССЗ (Nordestgaard, Varbo, 2014; Stitzel, 2017; Dewey et al., 2017). У рекомендаціях АНА (2017) розглянуто питання використання дієтичних добавок із ПНЖК омега-3 для зменшення ризику АССЗ з акцентом на їхньому призначенні при високому і дуже високому рівні ТГ (Siscovick et al., 2017).

У 2002 р. Агентство з санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) затвердило рецептурні засоби, що містять ЕПК + ДГК або лише ЕПК, для лікування хворих із гіпертригліцеридемією. У 2004 р. було схвалено низку препаратів на основі ПНЖК омега-3 при дуже високому рівні ТГ. Стандартна доза становить чотири капсули по 1 г/добу, що забезпечує >3 г/добу ЕПК + ДГК в організмі.

Застосування ПНЖК омега-3 за дуже високого рівня ТГ

У межах чотирьох досліджень (Harris et al., 1997; Pownall et al., 1999; Bays et al., 2011; Kastelein et al., 2014) було проаналізовано ефективність засобів на основі ПНЖК омега-3, як-то етилові ефіри омега-3-кислот (ОЗКЕЕ) ЕПК + ДГК, лише ЕПК та карбонові кислоти омега-3 (ОЗКК), у дозі 4 г/добу в пацієнтів із дуже високим вмістом ТГ (≥500 мг/дл). Цей показник знижувався на 30–35% в осіб із вихідним рівнем ТГ від 600 до 800 мг/дл. У субаналізі випробування Bays et al. (2011) плацебо-скоригований ефект зменшення концентрації ТГ при >750 мг/дл становив 45%. У дослідженні, де вивчали вплив ПНЖК омега-3 у пацієнтів із загальним середнім рівнем ТГ ~900 мг/дл, мало місце зниження рівня ТГ із поправкою з урахуванням плацебо на 60% (Harris et al., 1997).

Зміни ліпопротеїнів в інших класах також важливі для оцінки ефектів засобів, що містять ПНЖК омега-3. Однак слід зазначити, що вимірювання ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у хворих із підвищеним рівнем ТГ може бути неточним. Так, у пацієнтів із дуже високим вмістом ТГ, які отримували засоби з ЕПК + ДГК, концентрація ЛПНЩ збільшилася на ~15–36% (Pownall et al., 1999; Kastelein et al., 2014). Проте в останньому дослідженні зростання рівня апо-В не спостерігалось. Тож, імовірно, підвищення рівня ЛПНЩ може відображати збільшення середнього розміру часток ЛПНЩ, а не їхньої концентрації.

Такий вплив на розмір часток ЛПНЩ підтверджується результатами нещодавніх досліджень (Dunbar et al., 2015; Maki et al., 2011). У пацієнтів із дуже високим вмістом ТГ (500–2000 мг/дл) при застосуванні ЕПК рівень ЛПНЩ не підвищився, а апо-В – зменшився, що свідчить про різницю в ефекті порівняно з ЕПК + ДГК (Bays et al., 2011). Щодо ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), у більш ранніх дослідженнях із використанням ОЗКЕЕ повідомлялося про зростання показника на ~12%

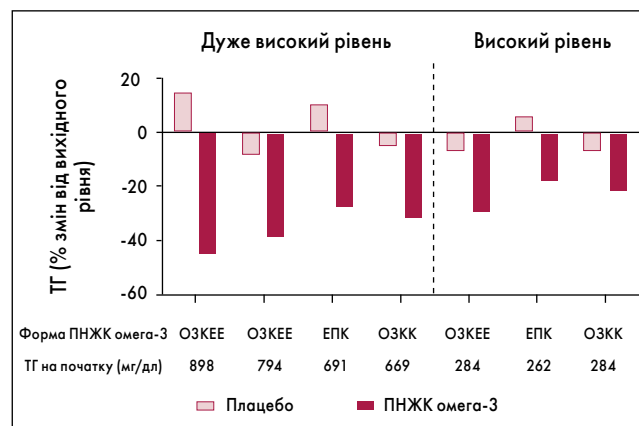


Рисунок. Ефект ПНЖК омега-3 у дозі 4 г/добу в формі ОЗКЕЕ (ЕПК + ДГК), лише ЕПК або ОЗКК порівняно із плацебо у пацієнтів із дуже високим та високим рівнем ТГ

(Harris et al., 1997; Pownall et al., 1999). Однак, за даними Bays et al. (2011) та Kastelein et al. (2014), ані ЕПК, ані ОЗКК суттєво не вплинули на концентрацію ЛПВЩ.

Деякі пацієнти із дуже високим рівнем ТГ потребують призначення декількох засобів на додаток до корекції режиму харчування, способу життя та потенційної зміни терапії. У низку досліджень ЕПК та ОЗКК були включені хворі, що додатково приймали статини (Bays et al., 2011; Kastelein et al., 2014). Дані рандомізованих контрольованих випробувань щодо впливу ПНЖК омега-3 у поєднанні з нестатином у цій популяції хворих обмежені. Так, у пацієнтів, які отримували комбінацію 130 мг/добу фенофібрату та 4 г/добу ОЗКЕЕ, спостерігали зниження рівня ТГ на 61%. У відкритому додатковому дослідженні додавання ОЗКЕЕ до фенофібрату зменшило концентрацію ТГ ще на 18%, а загалом показник становив 71% (Roth et al., 2009).

Ефективність монотерапії ПНЖК омега-3

Були проаналізовані дані шести випробувань щодо застосування 3–4 г/добу ПНЖК омега-3 в осіб із високим рівнем ТГ, які не приймали інших ліпідознижувальних засобів (Mackness et al., 1994; Grundt et al., 1995; Skulas-Ray et al., 2011; Oh et al., 2014; Minihane et al., 2000; Leigh-Firbank et al., 2002). У чотирьох дослідженнях призначали ОЗКЕЕ по 4 г/добу (що відповідало 3,4 г/добу ЕПК + ДГК) та у двох – ЕПК + ДГК в аналогічних дозах як лікувальне харчування або дієтичну добавку. В середньому зниження рівня ТГ становило ~27%. У більш ранній роботі з вивчення ефекту дієтичної добавки із ПНЖК омега-3 у вищій дозі (4,5 г/добу ЕПК + ДГК) повідомлялося про зниження рівня ТГ на 39% через шість місяців (Bairati et al., 1992).

Додавання ПНЖК омега-3 до інших ліпідознижувальних препаратів

У восьми випробуваннях вивчали застосування засобів із ПНЖК омега-3 у дозі 4 г/добу в осіб із високим рівнем ТГ на тлі статинотерапії. У двох дослідженнях ЕПК та одному – ОЗКК ці ПНЖК омега-3 сприяли зниженню показника на ~21% (Nordestgaard, Varbo, 2014). У 2 із 5 досліджень результатом поєднання ОЗКЕЕ зі статинами стало зменшення вмісту ТГ на 17–19%, ХС не-ЛПВЩ – на 5–7%, а рівень ХС ЛПНЩ залишався незмінним порівняно з контролем лише статинами (Bays et al., 2010; Maki et al., 2008). У роботі M.H. Davidson et al. (2007) всі хворі отримували статин у стабільній дозі перед початком приймання ОЗКЕ. Як наслідок, спостерігалось незначне зростання рівня ЛПНЩ порівняно із плацебо (у середньому на 3,5%).

За нещодавно опублікованими даними REDUCE-IT, повідомлялося про скореговане за плацебо зниження рівня ТГ на 20%, ХС ЛПВЩ – 7%, ХС не-ЛПВЩ – 12%, апо-В – 10% та ХС ЛПНЩ – 7% через чотири місяці приймання ПНЖК омега-3 і статинів (Bhatt et al., 2019). При використанні ОЗКК як доповнення до лікування статинами вміст ТГ зменшувався на 15%, ХС ЛПВЩ – 6% та апо-В – 2%, тоді як ХС ЛПНЩ лишався незмінним, а розмір часток ЛПНЩ дещо збільшувався (Maki et al., 2013; Dunbar et al., 2015).

Таким чином, усі три зазначені засоби на основі ПНЖК омега-3 були ефективними щодо зниження рівня ТГ та атерогенних ліпопротеїдів у комбінації зі статинотерапією.

У трьох дослідженнях оцінювали дієтичні добавки із ПНЖК омега-3 у нижчих дозах (2,4–2,7 г/добу ЕПК + ДГК) при сумісному використанні зі статином або езетимібом. Згідно з отриманими даними, автори повідомили про зниження рівня ТГ на 22–31% (Hedengran et al., 2015; Makiet al., 2014; Vecka et al., 2012). В одній із робіт, де учасники приймали чи не приймали статини, мало місце загальне зниження рівня ТГ на 28% у результаті застосування ЕПК + ДГК по 2,6 г/добу, яке не відрізнялося між двома групами (Vecka et al., 2012). Це підтверджує концепцію, що зменшення вмісту ТГ на тлі використання ПНЖК омега-3 не залежить від одночасної терапії статинами.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Дані випробувань комбінованого приймання засобів із ПНЖК омега-3 та фібратами/ніацином у пацієнтів із високим рівнем ТГ обмежені. У роботі К.К. Koh et al. (2016) сумісне застосування фенофібрату та ОЗКЕЕ (2 г/добу) привело до значного зменшення ТГ на 11% порівняно з лише фенофібратом. У меншому дослідженні (n<20 на групу) хворих із метаболічним синдромом та високою концентрацією ТГ лікували 4 г/добу ОЗКЕЕ, 2 г/добу ніацину із пролонгованим вивільненням, їхнім поєднанням або плацебо протягом 16 тижнів (Shearer et al., 2012). Вміст ТГ зменшився на 13% у групі ОЗКЕЕ, на 21% — ніацину із пролонгованим вивільненням та на 33% — у комбінованій групі.

Порівняльна міжгрупова оцінка застосування ПНЖК омега-3 у хворих із високим рівнем ТГ

За даними масштабних досліджень, порівняльний аналіз впливу засобів, що містять ПНЖК омега-3, на рівень ТГ в осіб із високим його вмістом показаний на рисунку (Davidson et al., 2007; Ballantyne et al., 2012; Bhatt et al., 2019; Maki et al., 2013). У додатковому випробуванні вивчали зіставний ефект ОЗКЕЕ (2 або 4 г/добу) та ЕПК (2 г/добу) в ~600 пацієнтів, 40% з яких отримували фонові ліпідознижувальні засоби (переважно статини) (Tatsuno et al., 2013). Зменшення концентрації ТГ становило ~11% у групах ОЗКЕЕ та ЕПК через 12 тижнів, дещо більше зниження показника спостерігалось через один рік.

На додаток, у деяких дослідженнях за участю пацієнтів із високим вмістом ТГ вивчали вплив препаратів із ПНЖК омега-3 на інші показники атерогенних ліпопротеїнів, як-то ХС не-ЛПВЩ та апо-В. За даними трьох найбільших робіт, на тлі приймання 4 г/добу ОЗКЕЕ рівень ХС не-ЛПВЩ знизився на 5-7%, у двох із них апо-В — на 2-3% (Kastelein et al., 2014; Skulas-Ray et al., 2015). При використанні ОЗКК та ЕПК концентрація ХС не-ЛПВЩ зменшилася на 6 і 14% та апо-В — на 2 і 9% відповідно (Maki et al., 2013; Oh et al., 2014). Аналогічним чином, у REDUCE-IT зниження ХС не-ЛПВЩ становило 12,2%, апо-В — 9,7% (Bhatt et al., 2019).

Вплив ПНЖК омега-3 на кардіоваскулярні наслідки пацієнтів при застосуванні статинотерапії

У великому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні REDUCE-IT вивчали вплив 4 г/добу ПНЖК омега-3 (ЕПК) на клінічні наслідки АССЗ в осіб із високим вмістом ТГ на тлі лікування статинами (Bhatt et al., 2017). Загалом до спостереження було залучено 8179 пацієнтів з 11 країн, середній рівень ТГ яких становив 216 мг/дл. Критеріями включення у дослідження були вік ≥45 років із наявним АССЗ (71%) або вік ≥50 років із цукровим діабетом та принаймні ще одним основним фактором ризику (29%). Усі хворі отримували статин у стабільній дозі та мали вихідний показник ХС ЛПНЩ 41-100 мг/дл.

На тлі застосування ЕПК спостерігалось зниження комбінованої первинної кінцевої точки на 25%, що включала СС-смерть, нефатальні інфаркт міокарда й інсульт,

коронарну реваскуляризацію та нестабільну стенокардію (Bhatt et al., 2019). Ризик для кожного окремого компонента первинної комбінованої кінцевої точки також значно знизився (зокрема СС-смерть на 20%).

Зниження ризику ССЗ не відрізнялося у пацієнтів за показників ТГ >150 або <150 мг/дл протягом одного року. Однак у підгрупі хворих, які розпочали випробування при ТГ >200 мг/дл та ХС ЛПВЩ ≤35 мг/дл (~20% від загальної когорти), спостерігалось більш значуще зниження ризику первинної кінцевої точки, ніж у тих, хто не відповідав цьому критерію (38 та 21% відповідно). Отримані результати свідчать про те, що високий рівень ТГ (особливо у поєднанні з низьким ХС ЛПВЩ) являє собою потенційний корисний біомаркер для виявлення пацієнтів, які можуть мати найбільші переваги від призначення засобів із ПНЖК омега-3. Однак зниження ризику АССЗ може не залежати від досягнення конкретної мети щодо ТГ натше.

Висновки

За результатами проведеного аналізу наукових даних, призначення засобів, що містять ПНЖК омега-3 у дозі 4 г/добу, сприяє суттєвому зниженню у пацієнтів високого або дуже високого рівня ТГ плазми крові. Зокрема, цей ефект є більш значущим в осіб із дуже високою концентрацією ТГ (зниження на ≥30%). У контексті високого вмісту ТГ (200-499 мг/дл) ПНЖК омега-3 ефективно знижує цей показник на ~20-30% і несуттєво збільшує ХС ЛПНЩ. Підсумкові положення ефектів ПНЖК омега-3 у контексті зниження високого рівня ТГ наведені в таблиці. На додаток, використання ПНЖК омега-3 безпечно та зазвичай добре переноситься. Також застосування ЕПК + ДГК або лише ЕПК як доповнення до статинотерапії помірно знижує вміст ХС не-ЛПВЩ та апо-В. Це свідчить про зменшення загальної кількості атерогенних ліпопротеїнів.

Таким чином, засоби, що містять ПНЖК омега-3 (ЕПК + ДГК або ЕПК) у дозі 4 г/добу, являють собою ефективний та безпечний окремий варіант зниження рівня ТГ, а також як доповнення до інших гіполіпемічних засобів. Окрім того, у всіх пацієнтів слід дотримуватися рекомендацій щодо належного режиму харчування та здорового способу життя.

Підготувала Олена Коробка

31

Таблиця. Підсумкові положення ефектів ПНЖК омега-3 у контексті зниження високого рівня ТГ	
Клінічні умови	Підсумкові положення
Рівень ТГ 200-499 мг/дл	Зниження рівня ТГ на ~20-30% і відсутність підвищення рівня ХС ЛПНЩ при використанні 4 г/добу ПНЖК омега-3
Рівень ТГ ≥500 мг/дл	Зниження рівня ТГ на 30% при застосуванні 4 г/добу ПНЖК омега-3, підвищення рівня ХС ЛПНЩ при застосуванні засобів, що містять ДГК
Застосування у дітей/підлітків	Імовірно безпечний, але потрібні додаткові дослідження для підтвердження ефективності
Використання з іншими ліпідознижувальними засобами	Безпечно та, ймовірно, додаткове зменшення вмісту ТГ при супутній статинотерапії; потенційно безпечно використовувати з фібратами або ніацином, але потрібні додаткові дослідження для підтвердження ефективності
Застосування засобів, що містять ПНЖК омега-3	На підставі наявних доказів виявлено потенційну ефективність всіх засобів, але даних міжгрупових порівнянь бракує

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

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



З М І С Т

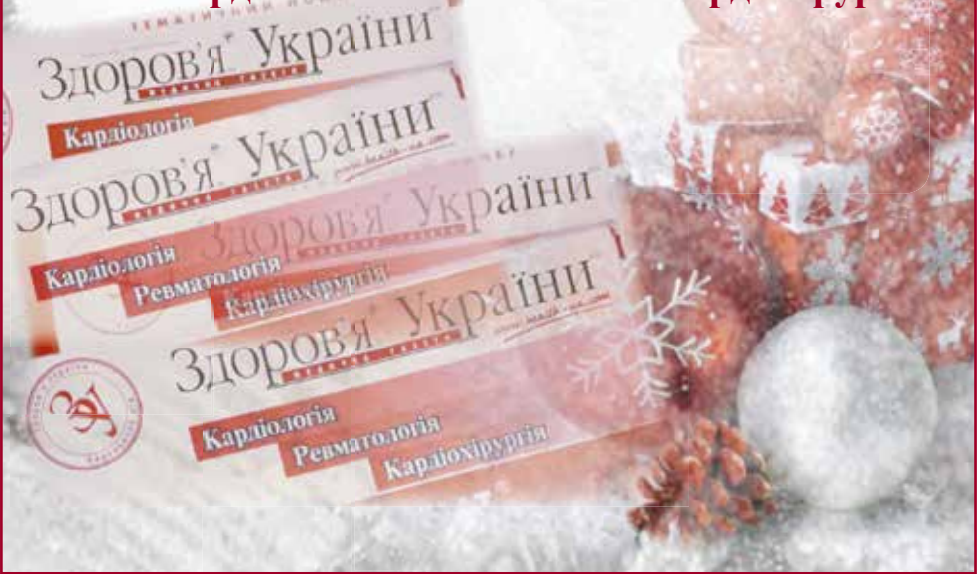
КАРДІОЛОГІЯ	
Застосування поліненасичених жирних кислот омега-3 у пацієнтів із гіпертригліцеридемією.	3
Порушення серцевого ритму: коли потрібен антиаритмік та який саме?	7
Актуальні питання кардіології та кардіохірургії	10
Венозний тромбоемболізм: сучасні підходи до діагностики тромбоемболії легеневої артерії О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай	15
Контроль артеріального тиску та поліпшення прогнозу пацієнтів із гіпертонією: можливості комбінації телмісартану з амлодипіном Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська	19
Діагностика та лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів в амбулаторній практиці	22
Порівняльний аналіз безпеки тікагрелору та клопідогрелю у пацієнтів із гострим коронарним синдромом після черезшкірного коронарного втручання.	25
Діагностика та лікування фібриляції передсердь	28
Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії Л.А. Міщенко	30
Вплив езетимибу в поєднанні зі статинами на поліпшення ендотеліальної функції після стентування коронарних артерій у пацієнтів з ІХС.	34
Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без стійкого підйому сегмента ST	42
Лікування дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця	46
РЕВМАТОЛОГІЯ	
Лефлуномід при ревматоїдному артриті: нові аргументи «за»	27
Актуальні аспекти хондропротекторної терапії при остеоартрозі	41
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Усі грані статинотерапії: на стик спеціальностей.	8
Антитромботична терапія у пацієнтів із коморбідними станами	13
Можливості статинотерапії у хворих на COVID-19 О.А. Коваль	21
Терапія серцево-судинних патологій та пов'язаних із ними ризиків у хворих на цукровий діабет	32
Застосування фебуксостату в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та гіперурикемією	37
Ішемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі Г.В. Мостбауер.	38
Артеріальна гіпертензія та сексуальне здоров'я	45

Шановні друзі,
колеги та партнери!

Прийміть наші щирі вітання
з Новим 2021 роком
та Різдвом Христовим!

Нехай феєрія новорічних дзвонів,
мерехтіння барвистих вогників
і магія різдвяних пісень подарують вам
піднесений настрій на всі зимові свята!
Бажаємо, щоб новий рік був неодмінно
багатим на гарні новини, яскраві події
та вибухові емоції, а нестримна енергія
й творча наснага супроводжують день у день.
Зичимо вам міцного здоров'я,
родинного щастя,
затишку й достатку!
Хай майбутнє осяє зірка миру, спокою
та процвітання, а серця повняться
радістю і вірою у власні сили
та зміни на краще.
Маємо надію, що чари
новорічних і різдвяних свят
допоможуть здійснитися вашим
найзаповітнішим мріям та бажанням!

Із глибокою повагою та найщирішими вітаннями
колектив редакції медичної газети «Здоров'я України»,
тематичного номера
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»



Порушення серцевого ритму: коли потрібен антиаритмік та який саме?

Актуальною проблемою сучасної кардіології є різноманітні порушення серцевого ритму, які можуть виникати як у молодому, так і в похилому віці. Досвідом щодо доцільності застосування антиаритмічної терапії та її призначення при різних порушеннях серцевого ритму поділилися провідні вітчизняні вчені-аритмологи в межах української фахової школи «Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань» (22-23 жовтня 2020 року).

Чи всі шлуночкові аритмії треба лікувати?



Із цікавою доповіддю виступив **співголова Всеукраїнської асоціації аритмологів України, завідувач відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Сергієвич Сичов**. Спікер зауважив, що у клінічній практиці досить часто зустрічається такий вид порушення серцевого ритму, як шлуночкова екстрасистола. Вона може виникати як на тлі кардіальної або екстракардіальної патології, так і бути випадковою знахідкою у практично здорових молодих людей під час запису електрокардіограми (ЕКГ) чи проведення холтеровського моніторингу (ХМ) ЕКГ. Поодинокі шлуночкові екстрасистолі (ШЕ) зазвичай носять функціональний характер, не впливають на фізичну активність пацієнта і не становлять загрози для життя.

Основними причинами виникнення органічних ШЕ є ішемія, інфаркт міокарда (ІМ), гіпертрофія стінок лівого шлуночка (ЛШ), різноманітні види кардіоміопатій тощо. Для систематизації шлуночкових порушень серцевого ритму в осіб із гострим ІМ було розроблено класифікацію B. Lown і M. Wolf (1971). Також добре відома прогностична класифікація шлуночкових аритмій J.T. Bigger (1993), відповідно до якої виділяють безпечні (доброякісні) шлуночкові аритмії, потенційно небезпечні (з імовірним летальним наслідком) і такі, що загрожують життю (злаякісні, летальні).

Саме злаякісні шлуночкові аритмії, які виникають на тлі структурного ураження серця, асоційовані з високим ризиком раптової серцевої смерті (РСС). Так, у дослідженні Bayes de Luna (1989), в якому аналізували 254 випадки РСС за даними ХМ ЕКГ, у 62% пацієнтів причиною РСС стала шлуночкова тахікардія (ШТ).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2015), високоефективним методом вторинної профілактики РСС і ШТ є застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) на тлі оптимальної медикаментозної терапії. Так, імплантацію КД рекомендовано пацієнтам із задокументованою фібриляцією шлуночків чи гемодинамічно непереносимою ШТ. При цьому такі хворі повинні отримувати постійну оптимальну фармакотерапію та мати очікувану тривалість життя із хорошим функціональним статусом більш ніж один рік (І, А).

Крім того, ІКД слід встановлювати пацієнтам зі стійкими повторюваними ШТ (але не протягом 48 год після ІМ). Ці хворі також повинні отримувати постійне оптимальне медикаментозне лікування, мати нормальну фракцію викиду (ФВ) ЛШ та очікувану тривалість життя з хорошим функціональним статусом більш як один рік (ІІа, С).

Яка ж оптимальна постійна антиаритмічна терапія необхідна для профілактики РСС у разі виникнення життєво небезпечних шлуночкових аритмій? За словами професора, вибір того чи іншого антиаритмічного препарату (ААП) насамперед залежить від ступеня структурного ураження міокарда. Так, відповідно до зазначених рекомендацій ESC, у пацієнтів без органічного ураження серця можна застосовувати ААП ІС класу (флекаїнід, пропafenон, соталол). Вони значно сповільнюють швидкість деполаризації та проведення імпульсу по провідній системі серця, при цьому суттєво не впливають на тривалість

потенціалу дії та рефрактерності (Miller et al., 2008).

Слід відзначити, що лікування блоками натрієвих каналів (ААП ІС класу) рекомендоване симптомним пацієнтам із ШТ або ШЕ з вихідного тракту ЛШ. Так, з 1984 р. Управління з контролю за якістю продуктів харчування і медикаментів США (FDA) схвалило пероральне призначення флекаїніду для профілактики виникнення ШТ. На відміну від пропafenону, флекаїнід (Ліксарит) не має β-блокувальних властивостей, тому за потреби його можна комбінувати з β-блокаторами.

При пероральному прийманні флекаїнід (Ліксарит) швидко всмоктується у шлуноково-кишковому тракті, а піковий рівень його концентрації у крові досягається через 2-3 год від моменту застосування. У пацієнтів із ШТ препарат призначають по 100 мг двічі на добу. Його максимальна добова доза становить 400 мг. При цьому перед призначенням флекаїніду, через день та через 2-3 дні після початку лікування обов'язковий запис ЕКГ. Збільшення тривалості комплексу QRS >25% від вихідного рівня свідчить про необхідність відміни даного ААП, щоб уникнути розвитку проаритмогенного ефекту.

За неефективності антиаритмічної терапії та у разі наявності симптомів у пацієнтів із ШТ або шлуночковою екстрасистолею із виносного тракту правого шлуночка рекомендовано катетерну абляцію (І, В).

Стратегія лікування в осіб із фібриляцією передсердь та супутніми станами



Старша наукова співробітниця відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. **Олена Миколаївна Романова** розглянула особливості лікувальної тактики у пацієнтів із фібриляцією передсердь

(ФП) та коморбідними станами на прикладі клінічного випадку.

Пацієнт М., 66 років, страждає на артеріальну гіпертензію (АГ) протягом 20 років, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — 18 років та персистуючу форму ФП — трьох років. Постійно приймає комбінацію антигіпертензивних засобів (сартани та антагоністи кальцію), за допомогою чого ефективно контролює АТ (130/80 мм рт. ст.). За результатами проведеної ехокардіографії встановлено, що скоротлива функція ЛШ у хворого збережена, функція клапанів серця суттєво не змінена, наявна помірна дилатація правих відділів серця.

Як зазначила лекторка, цього року з'явилися нові рекомендації ESC (2020) із діагностики й лікування ФП, в яких ХОЗЛ і обструктивне апное сну виділені як окремі причини ФП. Тому всім пацієнтам із вказаною патологією дихальної системи рекомендовано скринінг на виявлення ФП. При цьому обов'язковими є контроль і корекція гіпоксемії та ацидозу, оскільки дані стани обтяжують перебіг як ФП, так і основного захворювання, формуючи «хибне» коло. Таким чином, виявлення та контроль факторів ризику і супутніх захворювань має бути невід'ємною частиною лікування пацієнтів із ФП.

При виборі ААП для довгострокового контролю ритму в осіб із ФП та ХОЗЛ має значення наявність чи відсутність структурної патології серця. Відповідно до останніх рекомендацій ESC (2020) щодо діагностики і лікування ФП, за відсутності

органічного ураження серця як антиаритмічну терапію рекомендовано застосовувати пропafenон, флекаїнід або дронедазон. Оскільки для пропafenону властиві β-блокувальні ефекти, його застосування за наявності ХОЗЛ значно обмежене.

Протягом останніх чотирьох років на фармацевтичному ринку України як для довготривалого контролю ритму, так і для медикаментозної кардіоверсії у пацієнтів із ФП позитивно зарекомендував себе ААП Ліксарит (флекаїнід). Зазвичай при ФП його призначають у дозі 100 мг двічі на добу. Якщо протягом трьох місяців утримується синусовий ритм без рецидивів ФП, допускається зниження дози до 50 мг два рази на добу. При цьому необхідно контролювати функцію нирок та визначати швидкість клубочкової фільтрації. Коли ж кліренс креатиніну <50 мл/хв, для тривалого контролю ритму флекаїнід (Ліксарит) призначають у дозі 50 мг двічі на добу.

Якщо на тлі планової протирецидивної антиаритмічної терапії флекаїнідом виникає пароксизм ФП, для відновлення синусового ритму можна використовувати підхід «таблетка в кишені» із застосуванням препарату після перевірки безпеки даної схеми у стаціонарних умовах. Що ж таке навантажувальна доза за стратегією «таблетка в кишені» для флекаїніду? Це застосування 200 мг препарату одноразово, а за умови збереження ФП — повторно у дозі 100 мг через одну годину.

Незалежно від того, відновився синусовий ритм чи ні, вечірнє планове приймання 100 мг ААП слід пропустити, оскільки його добова доза не має перевищувати 400 мг.

Як свідчать результати клінічних досліджень, пероральне застосування пропafenону (450-600 мг) та флекаїніду (200-300 мг) за стратегією «таблетка в кишені» в більшості випадків супроводжується безпечним та ефективним відновленням синусового ритму. Зокрема, перехід ФП у тріпотіння передсердь із проведенням у співвідношенні 1:1 реєструється тільки в 0,18% випадків, а відновлення синусового ритму відбувається в 94% пацієнтів на тлі медикаментозної кардіоверсії пропafenоном або флекаїнідом (Kirchhof et al., 2016).

Безумовно, важливим етапом у лікуванні пацієнтів із ФП є оцінка кардіоемболічного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Треба зауважити, що у нових рекомендаціях ESC (2020) з'явилися певні уточнення щодо правильної інтерпретації результатів. Так, наявність симптомної СН із помірно зниженою або збереженою ФВ ЛШ оцінюється в 1 бал, перенесений ішемічний або геморагічний інсульт — у 2 бали. Також були уточнені цільовий рівень АТ (<120-129/80 мм рт. ст.) для пацієнтів з АГ та ФП. Крім того, зазначено, що цукровий діабет 1-го і 2-го типу є фактором ризику розвитку кардіоемболічного інсульту.

Таким чином, лікування надшлуночкових та шлуночкових порушень серцевого ритму потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта з обов'язковим врахуванням його коморбідної патології та оцінки всіх факторів ризику.

Підготувала **Людмила Онишук**



Ліксарит

ФЛЕКАЇНІД
100 МГ №30

**Оперативне
ВІДНОВЛЕННЯ ритму
СТАБІЛЬНИЙ контроль**

ЛІКСАРИТ

**Європейський флекаїнід
для українського пацієнта**

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛІКСАРИТ (ЛІКАРІТ)
Склад: діюча речовина: флекаїнід асцетат; 1 таблетка містить 100 мг флекаїніду асцетату. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні засоби класу ІС. Флекаїнід. Код АТХ С01В С04. Фармакологічні властивості. Флекаїнід асцетат – антиаритмічний засіб класу ІС, призначений для лікування зарозумілої для життя симптоматичної вентрикулярної аритмії та суправентрикулярної аритмії такого ступеня. Цей міцний анестетик алкоголю типу, структурно близький до пропаноліду та етінаміду, оскільки зазначені речовини також є похідними бензаміду. Флекаїнід має три основні властивості: виражене пригнічення швидких натрієвих каналів серця; повільний початок дії та зміцнені клітинні характеристики гальмування натрієвих каналів; диференційований вплив засобу на тривалість міни біоекстракційного потенціалу і на швидкість реполяризації. Ці властивості забезпечують високу ефективність препарату при лікуванні аритмій. Зазначеними електрофізіологічними властивостями флекаїніду асцетату зумовлена можливість збільшення інтервалу Р-Р та QRS на ЕКГ. У разі висхідної концентрації флекаїніду викликає слабке пригнічення повільних каналів міокарда. Цей вплив асоціюється з негативним інотропним ефектом. Показання. Абузуюча стійка тахікардія; аритмії, асоційовані із синдромом Вольфа-Паркінсона-Вайта та подібними порушеннями, обумовленими наявністю додаткових провідних шляхів (у разі неефективності інших видів лікування); Симптоматична пароксизмальна вентрикулярна аритмія такого ступеня, що загрожують життю 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, також передсердя) у пацієнтів із неспецифічною симптоматикою після коронарної хвороби, за умов наявності безумовної потреби у терапії, що підтверджується тяжкістю клінічних симптомів, якщо інші види лікування неефективні. Перед початком застосування слід виключити наявність захворювань, що загрожують життю пацієнта або порушення функції виводу лівого шлуночка, оскільки в такому випадку зростає ризик небезпечного 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 екстрасистоєю або безсимптомною вентрикулярною тахікардією. Кардіогенний шок. Довготривала фібриляція передсердь, у терапії якої не робилася спроба конверсії синусового ритму, а також вальгівний серцевий застій. Застосування у комбінації з протидієтними засобами класу І (блокатори натрієвих каналів). Синдром Бругада. Якщо немає можливості проведення кардіостимуляції, флекаїнід не слід застосовувати в терапії пацієнтів із порушеннями функції синусового вузла, порушеннями провідності передсердь, при аритмогенній блоkadі другого ступеня тяжкості, при блоkadі ножиць Гіса або блоkadі дистальних відділів. Безсимптомна вентрикулярна аритмія або незначною мірою виражені симптоми вентрикулярної аритмії. Побічні реакції. Запаморочення, порушення зору, такі як диплопія та нечіткість зору, прозоритийні вліпи, задиханість, астено, втомированість, гаряча, набряки (розділ окорожені, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Лібораторіос Нормон, С.А. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація знаходиться в інструкції до препарату Ліксарит. Реєстраційне посвідчення № UA/1741010101.

Усі грані статинотерапії: на стику спеціальностей

Україна належить до країн із високим ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), що у переважній більшості випадків є наслідком атеросклерозу, та, як відомо, його лікування неможливе без використання статинів. Історія дослідження статинів налічує майже 50 років, при цьому постійно збагачуються теоретична база та клінічний досвід їхнього застосування. Численним позитивним ефектам статинів при лікуванні різних категорій пацієнтів було присвячено науковий захід «Всі грані статинотерапії: на стику спеціальностей» за підтримки швейцарської компанії ACINO, що відбувся в онлайн-форматі 14 жовтня 2020 року. Шість провідних фахівців у галузях кардіології, неврології, ендокринології, сімейної медицини висловили свої думки щодо доступних можливостей в Україні та нових підходів до статинотерапії.

Якість як традиція



Генеральний директор компанії ACINO в Україні та регіональний директор ACINO у країнах СНД, к. мед. н. Євген Едуардович Заїка підкреслив, що відомі лише поодинокі випадки, коли іноземна компанія потужно інвестувала у національне виробництво. Одна з таких — міжнародна фармацевтична група ACINO, яка у 2015 р. придбала виробничі потужності «Фарма Старт».

Вийшовши на ринок України, ACINO одразу запровадила типові швейцарські принципи якості у виробничому процесі, а у грудні 2019 р. сертифікувала виробництво у м. Києві відповідно до стандартів належної виробничої практики (GMP) європейського зразка, що стало свідомством світового визнання.

За цей період у сучасне обладнання було інвестовано понад 17 млн доларів США, введено на ринок 10 нових продуктів та отримано лідерство у таких ключових терапевтичних галузях, як психіатрія, кардіологія, ендокринологія. Також компанія розробляє вісім нових продуктів (переважно кардіологічного профілю), що вийдуть на ринок упродовж найближчих 2-3 років. Наразі в кардіологічному портфелі ACINO в Україні статинотерапія представлена розувастатином (Клівас) та єдиним в Україні серцево-судинним поліпілом, що містить АСК + аторвастатин + раміприл (Триномія).

Сучасний погляд на проблему статинотерапії



Завідувачка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), д. мед. н., професорка Віра Йосипівна Целуйко зазначила, що статини — найефективніші лікарські засоби щодо запобігання тяжким серцево-судинним (СС) ускладненням, при цьому теоретично для первинної профілактики можна використовувати будь-які

препарати даної групи у невеликих дозах. Але є статини, які слід призначати виключно у межах первинної профілактики, — ловастатин, симвастатин. Тобто якщо пацієнт вже має ССЗ, симвастатин не є препаратом вибору. Натомість для вторинної профілактики можливо застосовувати лише двоє ліків третього покоління — аторвастатин та розувастатин.

Позитивний вплив статинів не обмежується поліпшенням ліпідного обміну, оскільки завдяки плеiotропним ефектам охоплює майже всі патогенетичні механізми формування атеросклерозу. Метааналіз 26 рандомізованих досліджень статинів (n=170 тис.) свідчить, що зменшення вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) знижує загальну летальність на 10%, через ССЗ — на 20%, при цьому не підвищується ризик інших причин смерті, а ймовірність рабдоміолізу є дуже незначною (CT Trialists, 2010).

Своєю чергою зниження вмісту ХС ЛПНЩ на 2 ммоль/л зменшує СС-смертність на 40%, а на 3 ммоль/л — 50% відповідно. За неефективності максимальних доз розувастатину та аторвастатину при вторинній профілактиці потрібно не розв'язувати проблему шляхом заміни препарату, а використовувати комбінацію статину, зокрема з езетимібом.

Варто пам'ятати, що статини, подібно до антидіабетичних чи гіпотензивних засобів, потрібно приймати постійно. За умови відповідного контролю вони є відносно безпечною групою ліків із частотою побічних явищ 0,1%.

Статинам притаманні не лише ліпідні, але й неліпідні плеiotропні ефекти, зокрема:

- поліпшення вазодилатувальної функції ендотелію;
- зниження акумуляції ефірів ХС у макрофагах;
- підвищення стійкості ЛПНЩ до окиснення;
- активація антиоксидантного захисту в тканинах;

- зменшення проліферації гладком'язових клітин;
- пригнічення експресії тканинного фактора росту;
- протизапальний ефект;
- зниження активності інгібітора тканинного активатора плазміногену, агрегаційних властивостей тромбоцитів, рівня фібриногену та в'язкості крові;
- підвищення фібринолітичної активності.

Є всі підстави вважати, що у майбутньому показання до призначення статинів будуть розширені. Останніми дослідженнями продемонстровано, що ці препарати сприяють зниженню ризику коронавірусної інфекції та поліпшенню перебігу захворювання, частоти репротезування суглобів, імовірності розвитку контрастіндукованої нефропатії та раку легень в осіб із хронічним обструктивним захворюванням легень (Zhang et al., 2020; Toso et al., 2020; Thompson et al., 2020).

Статини у практиці невролога



Завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д. мед. н., професор, заслужений діяч науки та техніки України Тамара Сергіївна Міщенко показала роль статинів у первинній, вторинній профілактиці мозкового інсульту (МІ) та гострому періоді МІ. Вона зауважила, що тільки останніми роками було доведено, що гіперхолестеринемія є фактором ризику МІ. Метааналіз проведених досліджень показав, що вміст загального ХС на 1 ммоль/л супроводжується підвищенням частоти ішемічного інсульту на 25% (Zhang et al., 2003).

У дослідженні JUPITER практично здорові чоловіки та жінки віком >50 і >60 років відповідно, які не страждали на ССЗ, але мали підвищений рівень С-реактивного білка, приймали розувастатин у дозі 20 мг чи плацебо. У групі розувастатину частота нефатального інфаркту міокарда знизилася на 65%, нефатального інфаркту мозку — на 48% (Ridker et al., 2008).

Найбільше зниження ризику МІ відбувається при лікуванні статинами у високих дозах (наприклад, 80 мг/добу аторвастатину). При цьому значущо безпеку високодозової статинотерапії було продемонстровано у трьох масштабних дослідженнях із використанням аторвастатину в дозі 80 мг/добу. У пацієнтів частота рабдоміолізу становила 0,04-0,05%, підвищення активності креатинфосфокінази — 0,15-0,4%, а лікування не супроводжувалося зростанням ризику геморагічного інсульту (Cannon et al., 2004, 2016).

У гострому періоді ішемічного інсульту статини відносять до засобів нейропротекції (Chen et al., 2003; Wang et al., 2008; Wood et al., 2010). При цьому чим раніше призначено статини, тим нижча смертність, і тим більше шансів матиме хворий на відновлення. За даними метааналізу (n=165 тис.), статинотерапія знижує ризик загальної смертності на 12%, через ССЗ — на 17%, частоту ІМ — на 26%, інсульту — на 18% (Furle et al., 2011).

Доповідачка зазначила, що довготривале використання статинів до МІ асоційоване із кращим неврологічним відновленням, зменшенням стаціонарної летальності та більшою функціональною незалежністю хворих. При цьому не тільки приймання статинів до інсульту, але й продовження статинотерапії у гострому періоді супроводжується кращим функціональним результатом та відновленням (Arboix et al., 2010; Flint et al., 2012).

Відповідно до американських та європейських рекомендацій, статинотерапія є однією зі стратегій вторинної профілактики в осіб, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), та мають високий ризик розвитку атеросклеротичних кардіоваскулярних хвороб (Kernan et al., 2014; AHA/ASA, 2014, 2019; di Mach et al., 2019).

Результати дослідження, у межах якого статини призначали 1008 хворим після криптогенного інсульту, показали, що статинотерапія зумовлює меншу ймовірність розвитку СС-подій протягом тривалого часу (Puttala et al., 2011).

У плацебо-контрольованому дослідженні SPARCL 4731 пацієнт із перенесеним МІ або ТІА протягом п'яти років отримували аторвастатин у дозі 80 мг/добу. Впродовж спостереження МІ виник у 11,2% хворих у групі аторвастатину та у 13,2% — плацебо. Абсолютне зниження ризику МІ становило 2,2%, основних СС-подій — 3,5%. При цьому вміст ХС ЛПНЩ зменшився на 38% у групі статину та на 7% — плацебо. Також на 16% знизилася частота повторного інсульту і на 26% — ТІА й коронарних подій (Amarengo et al., 2006).

Застосування препаратів Клівас 10 і Клівас 20 (із підтвердженою біоеквівалентністю до оригінального розувастатину в дозах 10 і 20 мг) дозволяє збільшити кількість пацієнтів, що досягають цільових рівнів ХС ЛПНЩ, у сім разів. При цьому переведення пацієнта з терапії аторвастатином у дозі 40 мг на розувастатин по 20 мг дозволяє додатково знизити ХС ЛПНЩ на 24%.

Т.С. Міщенко наголосила, що до стратегії вторинної профілактики хворих на МІ, крім визначення підтипу інсульту, корекції факторів ризику, застосування антиромбоцитарних препаратів та антикоагулянтів (за кардіо-емболічного інсульту), необхідним є призначення статинів. У консенсусних документах, меморандумах та керівництвах фігурує багатокомпонентний препарат Триномія у формі серцево-судинного поліпілу, розроблений компанією Ferrer у співпраці з професором В. Фустером (Інститут серця Маунт-Сінай, Нью-Йорк, США) та CNIC (Національний центр кардіоваскулярних досліджень імені Карлоса III, Мадрид, Іспанія), що містить 100 мг АСК, 20/40 мг аторвастатину та 2,5/5/10 мг раміприлу. Поліпіл Триномія дозволяє використовувати декілька лікувальних тактик одночасно, додатково контролювати ризик ССЗ, а також сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування (Vejar et al., 2016; Sosa et al., 2018).

Статини у лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом



Завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», д. мед. н., професорка Любов Костянтинівна Соколова у своїй доповіді зазначила, що хворий на цукровий діабет (ЦД) — це кардіологічний пацієнт, оскільки має у 2-4 рази вищий ризик виникнення СС-катастроф (порушення мозкового кровообігу, гострого ІМ тощо) порівняно із загальною популяцією. Крім того, в осіб із ЦД є значуща ймовірність розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН), яка також погіршуватиме перебіг як ССЗ, так і ЦД. Основною причиною смерті хворих на ЦД 2-го типу є СС-причини (Rawshani et al., 2017). Водночас протягом останніх 20 років спостерігається зниження летальності від СС-причин в осіб із ЦД, що значною мірою пов'язано із застосуванням статинів. Адже саме статини відіграють суттєву роль у правильному лікуванні пацієнтів усіх категорій, і ЦД не є виключенням. Однак смертність від коронарної хвороби серця та інших ССЗ все одно лишається вищою у пацієнтів із ЦД порівняно з тими, які не страждають на порушення вуглеводного обміну.

Професорка Л.К. Соколова звернула увагу на те, що за останні кілька років відбулася зміна підходів до ведення осіб із ЦД 2-го типу — від «глюкозо-центричного» до «пацієнт-центричного». Тобто перш ніж призначити цукрознижувальну терапію, слід розглянути цілий комплекс факторів, оскільки змін зазнала також мета лікування — від виключно нормалізації рівня глюкози до зниження ризику розвитку ускладнень (передусім СС-подій і ХХН) та оптимізації якості життя.

Статини є обов'язковою складовою лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу, причому для більшості з них доцільною є високодозова статинотерапія, а саме приймання 20 або 40 мг розувастатину та 40 чи 80 мг аторвастатину. Адже саме такі дози дозволяють знизити вміст ХС ЛПНЩ більш ніж на 50%, про що наголошено у чинних рекомендаціях (Cosentino et al., 2020).

Пацієнт із ЦД 2-го типу належить до групи високого або дуже високого кардіологічного ризику, що зумовлює важливість вибору препарату, найефективнішого у досягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Розувастатин у дозах 10 і 20 мг є дієвішим у досягненні цільових рівнів ліпідів, ніж аторвастатин та симвастатин. Своєю чергою розувастатин у дозі 10 мг є ефективнішим для первинної профілактики в осіб із різною патологією, як-от ішемічна хвороба серця (ІХС), метаболічний синдром, ЦД 2-го типу, гіперхолестеринемія, тригліцеридемія, ніж аторвастатин по 20 мг (Jones et al., 2003; Clearfield et al., 2006).

При підвищенні дозування препарату **Клівас 10** (розувастатин 10 мг), на відміну від аторвастатину, зростає частка антиатерогенних ЛПВЩ (до 10%) (Jones et al., 2003).

Пацієнтам із ЦД 2-го типу притаманні численні фактори ризику розвитку ССЗ (артеріальна гіпертензія, високий протромботичний потенціал, дисліпідемія, порушення вуглеводного обміну). Отже, терапія такого хворого також має бути багатофакторною задля зниження смертності.

Слід зауважити, що прихильність до лікування, на жаль, неухильно знижується протягом перших шести місяців, а до кінця першого року 50–90% пацієнтів перестають приймати призначені їм ліки (Castellano et al., 2013). Саме тому для хворих на ЦД оптимальним вибором є поліпіл, що містить декілька обов'язкових препаратів. У європейських настановах зазначено, що поліпіл слід розглядати як невід'ємну частину комплексної стратегії профілактики ССЗ, що може підвищити комплаєнс та поліпшити контроль факторів СС-ризiku (Piepoli et al., 2016). Перехід від звичайного лікування до застосування поліпілу може допомогти досягти цільових показників артеріального тиску (АТ) в осіб із ССЗ у реальних умовах. Загалом лікування ССЗ із застосуванням поліпілу підвищує частку пацієнтів із цільовими значеннями АТ з 20,1 до 51,4%.

Триномія — класичний СС-поліпіл, в якому представлені АСК (100 мг), аторвастатин (20 мг) і раміприл у різних дозуваннях (2,5/5/10 мг). Доповідачка зауважила, що пацієнтам із ЦД 2-го типу слід віддавати перевагу дозі аторвастатину 40 мг та раміприлу 5 або 10 мг.

У хворих на ЦД 2-го типу зниження АТ та ХС ЛПНЩ має більший вплив на розвиток ССЗ, ніж контроль глікемії (Ray et al., 2009). Своєю чергою поліпіл знижує систолічний АТ на 6,34 мм рт. ст. та вміст ХС ЛПНЩ на 0,7 ммоль/л порівняно із традиційним лікуванням або прийманням плацебо, що зумовлює зменшення загального СС-ризiku (Bahiru et al., 2017).

Потенційні можливості статинів у керуванні СС-ризиками



Професорка кафедри кардіології та функціональної діагностики ХМАПО, д. мед. н. Лариса Миколаївна Яковлева констатувала, що майже немає порогу зменшення вмісту ХС ЛПНЩ, який би не був вигідним щодо керування СС-ризиками. Тобто першочергове значення має сам факт зниження рівня ХС ЛПНЩ. Аналіз загального показника за шкалою оцінки ризику летальних наслідків

ССЗ протягом 10 років (SCORE) рекомендований для дорослих віком >40 років без наявних атеросклеротичних ССЗ, ЦД, ХХН, сімейної гіперхолістеринемії або за концентрації ЛПНЩ >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) (клас рекомендації I, рівень доказовості C) (ESC/EAS, 2019).

Цільовими рівнями ХС ЛПНЩ є 3,0 ммоль/л для хворих груп низького, 2,6 ммоль/л — середнього, 1,8 ммоль/л — високого, 1,4 ммоль/л — дуже високого ризику (ESC/EAS, 2019). У пацієнтів із низьким та середнім ризиком за наявності модифікаторів ризику, як-от соціальна депривація, ожиріння, сімейна історія передчасного розвитку ССЗ, хронічний імунно-опосередкований запальний розлад тощо, або за наявності даних методик візуалізації (субклінічний атеросклероз) та залежно від вихідних рівнів ХС ЛПНЩ розглядають можливість призначення фармакотерапії. В осіб груп високого та дуже високого ризику медикаментозне лікування (передусім статинами) призначають негайно (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (ESC/EAS, 2019).

Ступінь зменшення вмісту ХС ЛПНЩ залежить від дози і варіює для різних статинів. При цьому лише два статини можуть забезпечити режим високої інтенсивності (зниження рівня ХС ЛПНЩ ≥50%) — аторвастатин (у дозах 40 і 80 мг) та розувастатин (20 мг) (ACC/ANA, 2018).

У дослідженні ROMA II порівнювали ефективність навантажувальних доз розувастатину (40 мг) та аторвастатину (80 мг), введених протягом 24 год до планового черешкірного коронарного втручання, для зниження частоти перипроцедурного міонекрозу та основних серцевих/цереброваскулярних подій у 350 пацієнтів, які вже перебували на лікуванні статинами. Через добу було зафіксоване достовірне зниження рівня тропоніну в пацієнтів, що приймали статини, порівняно із тими, хто не отримував навантажувальної дози. Це свідчило про зменшення інтенсивності запального процесу та пошкодження міокарда. Як розувастатин, так і аторвастатин мали подібний сприятливий вплив на процедурні та довгострокові результати (Sardella et al., 2013).

Стосовно призначення статинів у літньому віці (>65 років) європейські настанови наголошують, що в пацієнтів віком ≤75 років за наявності ССЗ та високого ризику умови є такими самими, як для осіб молодого віку (клас рекомендації I, рівень доказовості A). Ініціацію лікування статинами

у хворих >75 років розглядають за наявності високого ризику (клас рекомендації Ib, рівень доказовості B) (ESC/EAS, 2019).

Статини є препаратами вибору для зменшення ймовірності ССЗ у пацієнтів групи високого ризику з гіпертригліцеридемією; вміст тригліцеридів становить >2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) (клас рекомендації I, рівень доказовості B). У хворих із високим або дуже високим ризиком за рівня тригліцеридів 1,5–5,6 ммоль/л (135–499 мг/дл) слід додати до статину препарат ω-3 поліненасиченої жирної кислоти (ейкозапентаєнова кислота в дозі 2 г двічі на добу) (клас рекомендації IIa, рівень доказовості B) (ESC/EAS, 2019).

Окрім того, статини є невід'ємною частиною терапії при ХХН за умови наявності дисліпопротеїдемії (KDIGO, 2012). За даними метааналізу, розувастатин та аторвастатин поліпшують швидкість клубочкової фільтрації за ХХН 2-ї та 3-ї стадії, при цьому аторвастатин є ефективнішим для зниження протеїнурії (але не мікроальбумінурії) (Wo et al., 2012). Ефективність статинів щодо функції нирок пов'язана з поліпшенням ліпідного профілю, оскільки підвищення рівня ЛПНЩ призводить до збільшення їхньої реабсорбції в ниркових канальцях і накопичення у гломерулярній мезенхімі, що веде до виникнення хронічного запалення та гломерулосклерозу.

Загалом застосування статинів або комбінації статину з езетимібом рекомендоване пацієнтам із ХХН 3–5-ї стадії, що не перебувають на діалізі (клас рекомендації I, рівень доказовості A), тоді як в осіб із діаліз-залежною ХХН ініціацію приймання статинів не рекомендовано (клас рекомендації III, рівень доказовості A) (ESC/EAS, 2019).

Ефективність статинотерапії збільшується протягом років, зокрема, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л сприяє зменшенню ймовірності ССЗ на 24% починаючи із другого року лікування (Collins et al., 2016). Натомість наслідком низької прихильності та відмови від використання статинів є зростання ризику ССЗ (De Vera, 2014).

Статини у практиці сімейного лікаря



Завідувачка кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини ХМАПО, д. мед. н., професорка Марина Миколаївна Кочуєва наголосила, що сімейні лікарі не мають права нехтувати можливістю зберегти статинотерапію у комплексному веденні хворого із СС-ризиком та допустити зниження дози статину і його скасування, а також повинні запобігати зменшенню комплаєнсу.

Прогноз-модифікувальними заходами є корекція способу життя, навчання пацієнтів, контроль факторів ризику, лікування антитромбоцитарними засобами, статинами, блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), β-блокаторами (ESC/EAS, 2019).

Доповідачка зазначила, що ІХС є клінічною формою атеросклерозу. Це поліорганные захворювання супроводжується такими ускладненнями, як інсульт або ТІА, стенокардія чи серцевий напад, ниркова недостатність, еректильна дисфункція, атеросклероз периферичних артерій (Piepoli et al., 2014).

У європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з ІХС (із гострими коронарними подіями та стабільною ІХС) як засоби вторинної профілактики рекомендовані інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), АСК та статини (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Smith et al., 2011). При цьому саме статини роблять найбільший внесок у зниження СС-ризiku. Так, АСК, інгібітори РААС, β-блокатори знижують відносний ризик на 25%, тоді як статини — на 30% (Fonarow et al., 2001).

Професорка М.М. Кочуєва зауважила, що монотерапія статинами знижує ризик смертності від усіх причин на 47%, іАПФ — на 20%, АСК — на 41%, тоді як приймання комбінації АСК + статин + іАПФ дозволяє зменшити ймовірність смертності від будь-яких причин у пацієнтів зі встановленим ССЗ на 71% (Gæde et al., 1999, 2008).

На жаль, комплаєнс хворого знижується протягом першого року терапії. Натомість європейські настанови наполюють на тому, що лікар має сприяти підвищенню прихильності до терапії, зокрема шляхом призначення поліпілу.

Ефективність поліпілу порівняно зі звичайною терапією у пацієнтів із ССЗ або високим ризиком було продемонстровано у метааналізі даних 3140 хворих із шести країн світу (Велика Британія, Ірландія, Нідерланди, Австралія, Нова Зеландія, Індія). У групі поліпілу на 27% більше учасників досягали контролю факторів ризику ССЗ (АТ, ХС ЛПНЩ, антитромбоцитарна терапія) порівняно із традиційним лікуванням монопрепаратами (Webster et al., 2016).

У багатоцентровому обсерваційному проспективному дослідженні SORS (n=1193) було показано, що поліпіл додатково сприяв ефективнішому зниженню рівня ХС ЛПНЩ та АТ, ніж монокомпонентна терапія, навіть порівняно з потужнішими статинами та подвійним комбінованим антигіпертензивним лікуванням (Castellano et al., 2019).

Встановлено, що СС-поліпіл **Триномія** має переваги щодо подальшого поліпшення обміну ліпідів у хворих, які отримували попередню статинотерапію (Castellano et al., 2019).

Таким чином, стратегія використання поліпілу в межах вторинної профілактики забезпечує належне лікування багатофакторного захворювання, базову терапію для оптимального контролю у пацієнтів після СС-ускладнення, кращий контроль факторів ризику порівняно з монокомпонентними препаратами, простоту в застосуванні (один раз на добу) тощо (Piepoli et al., 2016).

Підвищення ефективності фармакотерапії: погляд фармаколога



Професорка кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, д. мед. н. Наталія Володимирівна Бездітко зупинилася на аспектах якості генеричних препаратів. Вона зауважила, що високоякісний генерик — оптимальний препарат для лікування більшості пацієнтів, бо поєднує належну якість із доступною

ціною препарату. Об'єктивними критеріями якості генерика є сертифікат GMP (належної виробничої практики), доведена біоеквівалентність оригінальному ЛП, а також клінічні дослідження за участю певного контингенту пацієнтів.

Зазначеним вимогам повністю відповідають препарати **Клівас 10** і **Клівас 20** (розувастатин, 10 і 20 мг відповідно), якість виробництва яких підтверджено європейським сертифікатом GMP 2019 р., що дає можливість виходу на європейський ринок. Молекула розувастатину має низьку розчинність у воді та шлунково-кишкових рідинах, що зумовлює рН-залежне всмоктування (Kulkarni et al., 2015; Alshora et al., 2016). Саме тому рівень всмоктування та біодоступність діючої речовини генериків розувастатину суттєво залежить від складу допоміжних речовин та технології виготовлення препаратів.

Для забезпечення високої біодоступності при виробництві препаратів **Клівас 10** і **Клівас 20** додають допоміжні речовини, які підлягають середовищу, що підвищує здатність активної молекули до всмоктування. Підтвердження біоеквівалентності (тотожної біодоступності) даних ліків оригінальному розувастатину отримано в дослідженнях *in vivo*, що в поєднанні з результатами клінічних випробувань (Л.А. Міщенко, 2016) переконливо свідчать про їхню клінічну ефективність та безпеку.

На додаток, слід зазначити, що дані лікарські засоби включено у соціальну програму «3 турботою про співвітчизника» (хворий отримує 10 додаткових таблеток до кожних 20 придбаних). Це знижує фінансове навантаження на пацієнта та позитивно впливає на прихильність до лікування. З урахуванням соціальної програми, **Клівас 10** і **Клівас 20** є економічно вигідними препаратами розувастатину на вітчизняному фармринку.

Також доповідачка зауважила, що поліпіл та комбіновані препарати є різними лікарськими формами, які відрізняються за технологією виробництва. Поліпіл — це доступний інструмент для підвищення ефективності профілактики СС-події, створений за найвищим рівнем фармацевтичної технології, оскільки кожен компонент знаходиться в окремій таблетці у певній послідовності, які своєю чергою містяться в одній капсулі. Така технологія гарантує відсутність хімічної/фармацевтичної взаємодії, а також є запорукою того, що кожен компонент всмоктуватиметься саме у тій ділянці шлунково-кишкового тракту, де потрібно, а отже, працюватиме в організмі у належній дозі та в прийнятні терміни.

В основі комбінації препаратів у складі **Триномії** лежить терапевтичний підхід, що базується на доказовості та спрямований на зниження ризику ССЗ і смерті шляхом адекватного контролю АТ, рівня ХС та агрегації тромбоцитів. Кожен компонент має доведену ефективність та є безпечним для вторинної профілактики ССЗ.

Основні переваги при застосуванні препарату **Триномія**:

- терапія ССЗ із застосуванням поліпілу дозволяє одночасно контролювати фактори СС-ризiku;
- терапія ССЗ за допомогою поліпілу сприяє зниженню систолічного та діастолічного АТ, рівня ХС ЛПНЩ (Castellano et al., 2019);
- комбінація АСК + статин + раміприл зменшує ризик загальної смертності (71%) у пацієнтів з ІХС (Hippisley-Cox, Coupland, 2005);
- повідомлення про підвищений ризик розвитку побічних ефектів при використанні зазначеного препарату відсутні.

Отже, застосування багатокомпонентного препарату являє собою базову щоденну довготривалу терапію для хворих на ССЗ із можливістю включення до схеми додаткових ліків відповідно до потреб пацієнтів.

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-CLIV-PUB-122020-037



Актуальні питання кардіології та кардіохірургії

Наприкінці жовтня 2020 року на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України» в режимі онлайн відбулася VI українсько-литовська науково-практична конференція, присвячена розгляду сучасних методів діагностики й терапії у галузях кардіології та кардіохірургії, а також ознайомленню з ними лікарів різного фаху. Організаторами цієї визначної події виступили кафедра функціональної діагностики та кафедра кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), які запросили долучитися до конференції співробітників Вільнюського університету (Литва).

Особливості хірургічного лікування вад аортального клапана



Наукову програму конференції відкрив своїм виступом завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних і екстракорпоральних технологій НМАПО ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Борис Михайлович Тодуров. Спікер розповів про сучасне хірургічне лікування вад аортального клапана (АК).

Як зазначив Б.М. Тодуров, майже 2% осіб після 65 років мають патологію АК, серед основних причин якої на сьогодні є дегенеративна кальцифікація або проліферативно-запальні зміни клапана. При цьому восьма частина загальної популяції віком від 75 років страждає на помірний або виразний аортальний стеноз (АС). Підступність даної патології полягає в тому, що від моменту появи перших симптомів до летального випадку минає зазвичай не більш як три роки. Клінічні симптоми АС (загрудинний біль, синкопе, аритмії) з'являються при звуженні просвіту отвору АК до 25% (0,6-0,8 см²) від норми.

Відповідно до ехокардіографічної (ЕхоКГ) класифікації, виділяють три ступені АС:

- незначний (площа отвору АК — 1,5 см², градієнт тиску <25 мм рт. ст.);
- помірний (площа отвору АК — 1-1,5 см², градієнт тиску — 25-40 мм рт. ст.);
- виразний (площа отвору АК — менш ніж 1 см², градієнт тиску >40 мм рт. ст.).

Які сучасні варіанти хірургічної корекції аортальних вад, зокрема АС, відомі на сьогодні? Незважаючи на те що «золотим стандартом» хірургічної корекції аортальних вад залишається імплантація штучного клапана (механічного або біологічного), все більшої популярності набувають такі методики, як операція Озакі (неокуспідалізація АК) та транскатетерна імплантація АК (TAVI). Основний принцип операції Озакі полягає в заміні стулок кальцинованого та стенозованого АК на новий клапан, стулки якого формуються із власного перикарда відповідно до вимірюваних розмірів у кожного пацієнта індивідуально. Перевагами такої операції є можливість збереження фізіологічної рухливості вихідного тракту ЛШ та високої зони коаптації (невелика ймовірність виникнення аортальної недостатності), а також можливість відмінити антикоагулянти вже через місяць після оперативного втручання.

Також професор розповів про свій варіант удосконалення методики операції Озакі, який в Інституті серця застосовується вже протягом двох років і має сприятливі результати. Так, після проведення комп'ютерної томографії аорти та створення 3D-моделі синусів кожної стулки АК є можливість отримати у кожного хворого найточніші розміри стулок, які надалі потрібно сформувати із перикарда. Це забезпечує оптимальне і тривале функціонування АК.

На даний час період спостереження за пацієнтами, в яких було виконано операцію Озакі в Інституті серця, становить чотири роки. Отримані результати свідчать про успішність даної процедури у більшості пацієнтів, адже наразі вони не потребують будь-яких повторних втручань на АК. Так, після операції Озакі вдалося досягти тривалого утримання майже фізіологічного градієнта тиску на АК (12 мм рт. ст.) у переважної частки хворих.

Окремо слід відзначити, що досить хороші результати операції Озакі спостерігаються і в педіатричній популяції. Оскільки таке оперативне втручання забезпечує можливість росту фіброзного кільця АК, її можна проводити у дітей, які вже досягли 2-річного віку.

Ще однією інноваційною методикою, яку застосовують в Інституті серця з метою хірургічної корекції стенозу АК, є операція декальцинації на АК за допомогою ультразвуку.

Після цього рестеноз АК зазвичай формується через 3-4 роки. Проте таке хірургічне втручання особливо корисне при виразному кальцинозі АК або за умови дуже вузького кореня аорти, коли неможливо виконати операцію Озакі.

Ендоваскулярне лікування АС



Особливості транскатетерної методики лікування стенозу АК висвітлює завідувач відділення ендоваскулярної хірургії та ангіографії, старший науковий співробітник відділу хірургічних та малоінвазивних методів лікування Інституту серця МОЗ України, к. мед. н. Андрій Валерійович Хохлов. Як зазначив лектор, процедура TAVI пройшла шлях від «операції відчаю» до гідної альтернативи відкритої хірургії у пацієнтів високого та середнього ризику. В людини її вперше виконав французький кардіохірург 16 квітня 2002 р. Пацієнт прожив 17 тижнів і помер через ускладнення, спричинені виразною ішемією нижніх кінцівок.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) 2017 р. щодо лікування клапанних вад серця, процедуру TAVI показано симптомним пацієнтам із виразним стенозом АК та високим градієнтом тиску на клапані (I, B). Також операцію слід проводити за наявності симптомів в осіб із виразним стенозом АК та зниженим током крові при невисокому градієнті тиску (<40 мм рт. ст.) та зменшеній фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (I, C). У хворих із підвищеним хірургічним ризиком за шкалами STS Score або EuroSCORE II або іншими факторами ризику, що не враховані у цих інструментах (виснаження, порцелянова аорта, наслідки опромінення грудної клітки), рішення щодо застосування відкритої хірургії або TAVI має приймати мультидисциплінарна команда в кожного пацієнта індивідуально (I, B).

Крім того, в рекомендаціях зазначено, що процедуру TAVI необхідно проводити тільки у спеціалізованих центрах, в інтервенційних та кардіохірургічних відділах за рішенням мультидисциплінарної команди.

Дані рандомізованих клінічних досліджень (NOTION, SURTAVI, PARTNER) продемонстрували, що в пацієнтів похилого віку результати TAVI за можливістю трансформального доступу навіть кращі, ніж відкритої хірургії. Для проведення TAVI використовують лише біологічні клапани, середня тривалість функціонування яких становить 10-12 років. Це дозволяє виконати реімплантацію АК за потреби.

Оцінка стенозу клапана за даними ЕхоКГ



Diana Zakarkaitė, д. мед. н., професорка (Центр кардіології та ангіології, лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва) розповіла про особливості ЕхоКГ-оцінки стенозу клапана за різних гемодинамічних умов. За словами доповідачки, сьогодні ЕхоКГ є основним неінвазивним методом інструментальної діагностики клапанних стенозів та оцінки ступеня їхньої тяжкості. Разом із тим важливо розуміти, що потрібні інтегральний підхід та детальний аналіз анатомії клапана, кількісних вимірів та гемодинамічних параметрів для максимально правильної оцінки ступеня тяжкості стенозу.

У клінічній практиці перед лікарем часто постає запитання: чи відображають показники швидкості руху крові та градієнт тиску на клапані справжній ступінь його стенозу? Зазвичай у половині випадків — не відображають. При цьому саме середній, а не максимальний, градієнт тиску може бути корисним для прийняття клінічних рішень.

Відомо, що трансклапанний градієнт залежить від величини отвору клапана, потоку (ударного об'єму за період викиду крові), відхилення (ексцентричності) струменя, діаметра кореня аорти та загального постанавантаження на ЛШ (периферичного опору). Слід зауважити, що величина потоку (вимірюється у мл/с) є дуже важливим показником, визначення якого має бути рутинним при проведенні ЕхоКГ. Це потрібно насамперед для розуміння наявних гемодинамічних умов у кожного конкретного пацієнта, що забезпечить коректну оцінку ступеня стенозу клапана (як мітрального, так і аортального).

У нормі величина потоку становить 250 мл/с. Так, при одній і тій самій площі отвору клапана трансклапанний градієнт може бути як високим, так і низьким, що залежить від відповідних змін (збільшення або зменшення) величини потоку. Наприклад, величина потоку варіюватиметься у різні проміжки часу за наявності в пацієнта порушень серцевого ритму, як-то фібриляція передсердь (ФП), екстрасистолічні аритмії, пароксизмальні тахікардії тощо.

Низька величина потоку (менш ніж 200 мл/с) переважно спостерігається при зниженій ФВ ЛШ, виразній мітральній або трикуспідальній регургітації. У таких випадках визначається стеноз клапана з низьким потоком і низьким градієнтом. Варто зазначити, що при підозрі на стеноз або його оцінці треба розраховувати отвір клапана та величину потоку. Так, до 40% пацієнтів із виразним стенозом клапана мають стеноз із низькими градієнтом тиску та величиною потоку, що може спричинити недооцінку тяжкості стану таких хворих.

У клінічній практиці бувають випадки, коли при збереженій ФВ ЛШ наявний виразний стеноз АК із низькими градієнтом тиску та величиною потоку, так званий парадоксальний стеноз. У такому разі хірургічне втручання слід проводити лише за наявності симптомів або виразної клапанної обструкції, виявленої при детальному обстеженні.

Також бувають клінічні ситуації, коли спостерігається висока величина потоку (наявний великий серцевий викид) за рахунок зниження системного периферичного опору. До них відносять такі патологічні стани, як хронічне обструктивне захворювання легень, пневмонії, тиреотоксикоз, ожиріння, хвороби печінки, мієлопроліферативні хвороби, системні артеріовенозні фістули тощо.

Крім того, не менш важливим показником є індекс площі отвору клапана (відношення площі отвору клапана у см² до площі поверхні тіла в м²), що має особливе значення при оцінці ступеня стенозу клапана в осіб із надмірною або зниженою вагою.

Ще однією суперечливою клінічною ситуацією є псевдостеноз АК, який виникає при низькій величині потоку. У разі підозри на псевдостеноз АК доцільне проведення фармакологічного стрес-тесту з добутином, основною метою якого є збільшення ударного об'єму або величини потоку через клапан принаймні на 20%. Це дозволяє віддиференціювати псевдостеноз від справжнього стенозу клапана.

Юридичні аспекти трансплантації серця



Лікар-кардіохірург Vilijus Janauskas (Центр кардіології та ангіології, Лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва) зупинився на деяких правових аспектах досвіду трансплантації серця в Литві. Спікер зауважив, що трансплантація серця тісно пов'язана з низькою етичних питань, що зумовило необхідність визначення критеріїв смерті мозку.

При цьому важливо чітко розуміти, хто може бути донором, а хто — реципієнтом.

Першу трансплантацію серця в Литві було здійснено 1987 р., після якої пацієнт прожив 56 днів і помер через інфекційні ускладнення. За період із 1987 по 1995 рр. у Литві провели зовсім мало трансплантацій серця, оскільки не існувало відповідної законодавчої бази. У 1996 р. був прийнятий Закон про донорство та трансплантацію людських тканин, клітин й органів. Як наслідок, з'явилося національне бюро трансплантації органів для реєстрації донорів та організації донорства.

Ця інституція збирала інформацію про потенційних донорів і поширювала її серед медичних закладів Литви, які проводять трансплантацію органів. Слід зазначити, що трансплантологи не повинні лікувати донорів і брати участь у діагностиці смерті мозку. Людина, яка може стати донором у майбутньому, або ж її родичі повинні підписати згоду на донорство.

Після появи Закону про донорство число трансплантацій серця в Литві дещо збільшилося, та щорічна кількість була відносно постійною. Проте з'явилася низка інших труднощів, основною серед яких була проблема відбору реципієнтів, в яких донорське серце функціонує ватиме якомога довше.

Так, 2005 р. у Клініці серцево-судинних захворювань м. Вільнюс були розроблені критерії відбору реципієнтів, відповідно до яких хворим не слід проводити трансплантацію серця. Зокрема, це особи з легеневою гіпертензією, нирковою недостатністю, вірусними гепатитами тощо. Дані критерії завжди дискусійні та можуть відрізнятися у різних трансплантологічних центрах не лише в різних країнах, але й у межах однієї держави. Однак слід зауважити, що після імплементації зазначених критеріїв відбору виживаність пацієнтів після трансплантації серця значно покращилася.

У 2011 р. в Литві вийшов ще один Закон про регулювання фінансових питань при трансплантації серця. Зокрема, відповідальність за фінансування покладалася на Міністерство охорони здоров'я Литви. Також зазначалося, що використання штучних шлуночків серця можливе лише як міст до майбутньої трансплантації серця. При цьому донорські органи вважаються даром для реципієнта, та жоден трансплантолог не отримує за них будь-яку винагороду.

Потрібно підкреслити, що чітке визначення основних організаційних моментів трансплантації органів на законодавчому рівні дозволило активно розвиватися трансплантології як окремій галузі медицини в Литві. Так, це сприяло активному збільшенню кількості трансплантацій серця протягом останніх 10 років і дало можливість врятувати життя багатьом людям.

Особливості діагностики амілоїдозу серця



Лікарка-кардіологиня Giedre Balciunaite (Центр кардіології та ангіології, Лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва) зупинилася на особливостях діагностики транстиретинового (TTR) амілоїдозу серця на прикладі клінічного випадку. Як зазначила лекторка, амілоїдоз серця — не таке вже й рідкісне захворювання. З удосконаленням

і появою нових методів діагностики серцево-судинних патологій зростає частота і виявлення цієї недуги. Так, за даними офіційної статистики США за період із 2000 по 2012 рр., відзначається збільшення поширеності амілоїдозу серця (Gilstrap et al., 2019).

Транстиретиновий амілоїдоз — складне генетично зумовлене захворювання, що характеризується ураженням органів і систем патологічним білком транстиретином, який продукується печінкою. Патологічні зміни білка транстиретину пов'язані з мутаціями безпосередньо в його молекулі або віковими порушеннями секреції тетраметрів транстиретину печінкою.

Складність діагностики TTR-амілоїдозу пояснюється різноманітністю його клінічної симптоматики, що можна прослідкувати у наведеному нижче клінічному випадку.

Пацієнт, 56 років, у вересні 2019 р. звернувся до сімейного лікаря зі скаргами на значну втрату маси тіла (11 кг), нудоту та закрепи. В анамнезі — лише гіпертонія II стадії, 2-го ступеня, добре контрольована за допомогою комбінованої антигіпертензивної терапії. Хворому провели ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, гастро- та колоноскопію, внаслідок яких не виявлено жодних патологічних змін. Був обстежений гастроентерологом та проктологом.

На початку 2020 р. стан пацієнта погіршився: турбували загальна слабкість, сухість у роті, біль у животі та спині, тремор, парестезії. Хворий консультувався у хірурга, уролога, дерматолога і навіть психіатра, але патології не виявив жоден спеціаліст. У березні 2020 р. пацієнта оглянув невролог і запідозрив хворобу Паркінсона, після чого призначив специфічну терапію, але покращення загального стану не спостерігалось.

У травні 2020 р. пацієнт був скерований до кардіолога зі скаргами на загальну слабкість, задишку при фізичному навантаженні, зниження артеріального тиску (АТ) на тлі відміни антигіпертензивної терапії.

Було проведено лабораторно-інструментальні обстеження та отримано такі результати:

- тропонін I — 224 нг/л;
- натрійуретичний пептид (BNP) — 383 нг/л;
- електрокардіограма (ЕКГ) — знижений вольтаж зубця R у стандартних та грудних (V₁-V₃) відведеннях, елевация ST на 1-1,5 мм у V₂ та V₃;
- ЕхоКГ із застосуванням технології спекл-трекінг для оцінки деформації міокарда — значне потовщення стінок лівого та правого шлуночків, ФВ ЛШ збережена (55%), але значно знижений (9,6%) глобальний лонгітудинальний стрейн (GLS).

За даними спекл-трекінг ЕхоКГ виникла підозра на амілоїдоз серця, оскільки під час оцінки стрейну (показник деформації або відносної зміни довжини сегмента міокарда) спостерігалася класична ознака амілоїдозу, а саме виразне зниження деформації базальних і середніх сегментів зі збереженням деформаційних властивостей міокарда апікальних сегментів ЛШ.

У зв'язку із вищеописаними змінами на ЕКГ та підвищеним рівнем тропоніну, пацієнтові виконали коронаро-вентрикулографію, яка не показала атеросклеротичних змін у коронарних судинах. Потім хворому провели сцинтиграфію міокарда та магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця із внутрішньовенним контрастуванням, унаслідок чого було виявлено характерне для амілоїдозу накопичення контрастної речовини в обох передсердях та шлуночках серця — глобальне і трансмуральне. В результаті тільки через дев'ять місяців після появи перших симптомів було встановлено діагноз амілоїдозу серця.

Слід зазначити, що дані ретроспективного аналізу медичної документації 534 пацієнтів із TTR-амілоїдозом у Великій Британії продемонстрували, що середній час, витрачений для постановки цього діагнозу, становив 39 місяців (Lane et al., 2019).

Для полегшення діагностики амілоїдозу існують симптоми «червоних прапорців»:

1. Дані сімейного анамнезу щодо випадків амілоїдозу серця в родичів, оскільки захворювання успадковується за автосомно-домінантним типом (Ruberg et al., 2019).
2. Схильність до гіпотензії у пацієнтів, які раніше страждали на артеріальну гіпертензію.
3. Зниження вольтажу зубців R на ЕКГ (пізній симптом амілоїдозу).
4. Гіпертрофія стінок обох шлуночків, виразна діастолічна дисфункція, невелика кількість рідини в перикарді за даними ЕхоКГ.

Крім того, досить інформативним методом для діагностики амілоїдозу є МРТ серця із внутрішньовенним контрастуванням, де типовою ознакою амілоїдозу серця на початкових стадіях є глобальне субендокардіальне накопичення контрасту в міокарді, а на більш пізніх — дифузне і трансмуральне накопичення контрасту (Fontana et al., 2014). Важливо, що за допомогою МРТ серця можна не тільки діагностувати амілоїдоз, але й прослідкувати за ступенем його прогресування або ж, навпаки, регресування на тлі лікування (Martinez-Naharro et al., 2017).

Нещодавно був запропонований неінвазивний діагностичний алгоритм TTR-амілоїдозу, який фактично зробив революцію в діагностиці цього захворювання. Так, у даному алгоритмі центральне місце займає сцинтиграфія кісткової системи на предмет виявлення амілоїду (аномальний білок, основним компонентом якого є нерозчинні протеїни). При цьому ендоміокардіальна біопсія не позиціонується як «золотий стандарт» діагностики амілоїдозу серця (Ronald et al., 2019).

Специфічна терапія TTR-амілоїдозу вже існує, але активно ще не застосовується. Зокрема, відомий препарат тафамідіс (селективний стабілізатор транстиретину), який вже пройшов III фазу клінічних досліджень щодо його ефективності й безпеки (Mauger et al., 2018).

Слід відзначити, що, відповідно до досвіду Центру кардіології та ангіології у м. Вільнюс, від 5 до 16% осіб із АС мають TTR-амілоїдоз. Це переважно пацієнти похилого віку із низькоградієнтним АС та ФП (Balciunaite et al., 2020). Раніше таким хворим відмовляли у проведенні інтервенційних втручань, оскільки вважалося, що вони мали поганий прогноз.

Проспективний аналіз даних 200 англійських пацієнтів із тяжким АС, яким перед процедурою TAVI проводили сцинтиграфію кісткової системи, показав, що в 13% випадків у них виявлявся амілоїдоз серця. При цьому виживаність протягом трьох років осіб з АС та амілоїдозом була аналогічною такій в осіб з АС без амілоїдозу. Також однаково ефективною та безпечною виявилася процедура TAVI в обох групах хворих (Scully et al., 2020).

Паравальвулярні фістули: що це?



Лікар-кардіохірург Aleksėjus Zorinas (Центр кардіології та ангіології, лікарня Вільнюського університету Santaros Klinikos, Литва) розглянув основні аспекти діагностики та можливості хірургічної корекції паравальвулярних фістул у віддаленому періоді після протезування мітрального і аортального клапанів. Доповідач зазначив, що паравальвулярна фістула

(ПВФ) — це патологічне сполучення між манжетою протеза і нативними тканинами серця, до яких кріпиться протез. При цьому за мітральною ПВФ ретроградний потік крові спостерігається під час систоли із ЛШ до лівого передсердя, а у разі аортальної ПВФ — під час діастолі з аорти у ЛШ.

За даними літератури, частота виявлення ПВФ у пацієнтів із протезованим АК становить 11%, а в осіб із протезованим мітральним клапаном — до 17% (Hassanin et al., 2017; Stexells et al., 1972). До основних факторів ризику виникнення ПВФ належать виразний кальциноз кільця клапана, до якого вшивається протез, інфекційні чинники, методика хірургічного шва, похилий вік пацієнта тощо (Kliger et al., 2013).

При встановленні діагнозу клінічно значущої ПВФ слід обов'язково враховувати як дані ЕхоКГ, так і клінічні симптоми. ПВФ частіше бувають невеликих розмірів, тому клінічна симптоматика у таких випадках відсутня. Якщо ж ПВФ великих розмірів, основними клінічними проявами є серцева недостатність та механічна гемолітична анемія (Zoghbi et al., 2003). При цьому слід зауважити, що кардіологи по-різному інтерпретують стадії серцевої недостатності за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). У зв'язку із цим лікарі Центру кардіології та ангіології м. Вільнюс рекомендують об'єктивізувати стадії серцевої недостатності за допомогою тесту із 6-хвилинною ходьбою та визначати рівень рго-BNP.

Раніше єдиним і ефективним методом лікування ПМФ була повторна відкрита операція на протезованому клапані, що супроводжувалося високою частотою розвитку ускладнень та смертності (Echevarria et al., 1991; Emery et al., 2010). Із цих причин протягом останніх 20 років у клінічній практиці активно застосовують транскатетерні технології лікування ПВФ, які навіть увійшли до американських рекомендацій 2014 р. щодо ведення пацієнтів із клапанними вадами серця.

Так, у Центрі кардіології та ангіології м. Вільнюс транскатетерні методики закриття ПВФ застосовують із 2012 р. Для закриття фістул МК використовують рідкісний доступ — трансепікальний, а для закриття фістул АК — трансаксілярний. На даний час в установі виконано 32 транскатетерних втручання із приводу ПВФ МК і 11 — фістул АК. У результаті проведеного ретроспективного аналізу даних цих хворих продемонстровано високу ефективність транскатетерних технологій корекції ПВФ. Зокрема, ПВФ МК у 85% випадків були закриті повністю, без будь-яких ознак залишкової регургітації. Всі пацієнти були виписані живими, а через 3,5 роки спостереження померло троє осіб із ПВФ МК, з яких лише в одного смерть була пов'язана із наслідками неефективного закриття фістули.

У межах конференції також відбувся симпозіум «Анти-тромботична терапія при коморбідних станах», де пріоритети первинної та вторинної профілактики інсульту в пацієнтів із ФП з позицій кардіолога та невролога розглянули д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов та лікар-невролог, к. мед.н. Василь Васильович Бабенко (Інститут серця МОЗ України). Також роль прямих пероральних антикоагулянтів в онкологічних хворих на основі даних доказової медицини проаналізував керівник відділу клінічної фармакології, експертно-консультативного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Сергій Миколайович Кожухов.

Не менш цікавим був круглий стіл «Інгібітори НЗКТГ-2: від терапії цукрового діабету до «прориву» в лікуванні СН», де д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов та к. мед. н. Яніна Андріївна Саєнко (Клініка інноваційних технологій НАМН України) ознайомили слухачів конференції з новими перспективами сучасної терапії таких найбільш поширених, взаємопов'язаних і нерідко тяжко курабельних патологій, як серцева недостатність та цукровий діабет.

Матеріали зазначених заходів публікуватимуться додатково.

Підготувала Людмила Онищук



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



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

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання **ефективності**
та **безпеки** при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3, по 6 або по 10 блистерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у пачці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у пачці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення МОЗ України №** UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ від 13.04.2020 №856.

Еліквіс
апіксабан

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

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



Антитромботична терапія у пацієнтів із коморбідними станами

Прямі пероральні антикоагулянти (ПОАК) посіли важливе місце у клінічній практиці як засоби профілактики інсультів та системної емболії (СЕ) у дорослих пацієнтів із неклапанною ФП (нФП), а також для запобігання розвитку й лікування венозних тромбоемболій (ВТЕ). Продовжуються дослідження ефективності та безпеки застосування ПОАК в інших клінічних ситуаціях, зокрема у пацієнтів із коморбідними станами. Нові доказові дані щодо використання ПОАК були представлені на науково-практичній конференції «Актуальні питання кардіології та кардіохірургії» (30 жовтня 2020 року) в межах симпозиуму «Антитромботична терапія при коморбідних станах».

Погляд невролога на первинну та вторинну профілактику інсульту в пацієнтів із нФП



Про первинну та вторинну профілактику інсульту в пацієнтів із нФП з позиції невролога, зокрема, про важливість встановлення патогенезу інсульту для ефективного запобігання повторним подіям розповів лікар-невролог консультативно-діагностичного поліклінічного відділення № 1 ДУ «Інститут серця МОЗ України» (м. Київ), к. мед. н. Василь Васильович Бабенко. Спікер нагадав, що, залежно від патогенезу ішемічного інсульту, виділяють наступні підтипи: атеротромботичний (30-40%), кардіоемболічний (20-30%), лакунарний (20-30%), гемодинамічний (5%), гемореологічний (5%) та інсульти з остаточно не визначеним патогенезом, зокрема, зумовлені емболією без встановленого джерела (ESUS) (5-10%).

Наявні у пацієнта серцево-судинні ризики визначають не лише ймовірність розвитку інсульту, але й перебіг та ускладнення — виникнення аритмій, тромбозів, інфаркту міокарда, декомпенсації хронічної серцевої недостатності (ХСН) (Widimsky et al., 2017). Так, у разі появи нФП ішемічний інсульт за тяжкістю перебігу та наслідків подібний до геморагічного: через шість місяців від початку хвороби частка померлих або інвалідизованих пацієнтів досягає 78% (Colilla et al., 2013; Gonsalves et al., 2013; Martinez et al., 2014).

В осіб із нФП ризик повторного інсульту більш ніж удвічі вищий, ніж у таких без нФП (Penado et al., 2003). У хворих на нФП ймовірність повторної кардіогенної емболії протягом 14 днів після ішемічного інсульту становить 1,3% на день, а в 10% випадків відбувається геморагічна трансформація інсульту (Seiffge et al., 2019).

Тож одна з найактуальніших проблем кардіології — профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із нФП.

Згідно з настановою Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2014), з метою вторинної профілактики інсульту за наявності пароксизмальної або постійної нФП показані апіксабан (I, A), антагоністи вітаміну К (ABK) (I, A) та дабігатран (II, B). Як альтернатива може бути розглянутий ривароксабан (II, B); вибір антикоагулянту має бути індивідуалізованим (Kernan et al., 2014). У настанові АНА, Американської колегії кардіологів (ACC) та Товариства серцевого ритму (HRS) щодо ведення пацієнтів із нФП (2019) особам із нФП рекомендоване застосування ПОАК, якщо показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc становить ≥2 балів у чоловіків та ≥3 балів у жінок (January et al., 2014).

В.В. Бабенко нагадав слухачам результати дослідження ARISTOTLE, в якому порівнювали ефективність та безпеку терапії ПОАК апіксабаном і АВК варфарином в осіб із нФП, зокрема після перенесеного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА). Порівняно з варфарином апіксабан знижував ризик інсульту або СЕ на 24%, великих кровотеч — на 27%, внутрішньочерепних — на 63%, смертності — на 11% (Easton et al., 2012). Показовими є також результати дослідження AVERROES, в якому в пацієнтів із нФП, які перенесли інсульт або ТІА, лікування апіксабаном порівняно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) зменшувало ймовірність інсульту чи СЕ на 71%. Безпека апіксабану щодо ризику виникнення великих кровотеч була порівнянною з такою на тлі приймання АСК (Diener et al., 2012).

На сьогодні відсутні прямі порівняльні випробування щодо ефективності та безпеки різних ПОАК у профілактиці інсульту або ТІА у хворих на нФП. Але доступні результати ретроспективного обсерваційного когортного дослідження NAXOS, в якому було проаналізовано базу даних пацієнтів системи державного медичного страхування Франції (рис. 1). За отриманими даними, використання апіксабану пов'язане з нижчою частотою великих кровотеч, інсультів і СЕ, ніж АВК. Порівняно з дабігатраном або ривароксабаном апіксабан продемонстрував меншу ймовірність великих кровотеч та подібний ризик розвитку інсульту або СЕ (Steg, 2019). У пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) можуть бути застосовані апіксабан та ривароксабан, які мають

низький нирковий кліренс (27 та 35% відповідно). Але апіксабан є препаратом вибору для пацієнтів віком ≥80 років та/або з масою тіла ≤60 кг (у цих випадках призначають знижену дозу апіксабану — 2,5 мг двічі на добу).

Також лектор приділив увагу питанню, коли у пацієнтів із нФП після інсульту або ТІА слід розпочинати терапію ПОАК з метою вторинної профілактики кардіоемболічного інсульту. Наразі дані клінічних досліджень із цього приводу відсутні, тому залишається актуальним так зване правило лікаря Дінера «1-3-6-12-й дні», згідно з яким ПОАК призначають (Heidbuchel et al., 2013):

- після ТІА — невідкладно;
- після малого інсульту (показник за шкалою NIHSS <8 балів) — через 3-5 днів;
- після середнього інсульту (NIHSS — 8-15 балів) — через 5-7 днів;
- після важкого інсульту (NIHSS >15 балів) — через 2-4 тижні.

Під час доповіді Василь Васильович навів клінічний випадок із власної практики. *Пацієнтка, 45 років*, після пробудження виникли симптоми ішемічного інсульту (14 балів за NIHSS), однак раніше скарги були відсутні. У таких випадках тромболітична терапія протипоказана, тож хворій було виконано пряму механічну тромбекстракцію (МТЕ). Догоспітально вона не отримувала жодних препаратів.

Контрольна комп'ютерна томографія (КТ) через 24 год показала нелакунарне вогнище ішемії (діаметр — 2,5 см); неврологічний дефіцит мінімальний (3 бали за шкалою NIHSS, 0 балів за модифікованою шкалою Ренкіна). Згідно з даними ехокардіографії (ЕхоКГ), встановлено гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) та незначну дилатацію лівого передсердя (ЛП) до 4,2 см, індекс об'єму ЛП — 37 мл/м², фракцію викиду ЛШ — 52%. Ультразвукова доплерографія магістральних артерій голови не виявила атеросклеротичних уражень судин, КТ-ангіографія — екстра- та інтракраніальної патології, добове моніторування ЕКГ — порушень ритму.

У хворой виявлено незначну дисліпідемію; рівень тиреоїдного гормону — в нормі. Даний випадок класифікували як інсульт невідомої етіології з невизначеним джерелом емболії, так званий ESUS-підтип. Чи доцільно призначати ПОАК із профілактичною метою пацієнтам з інсультом без визначеного джерела емболії?

На думку В.В. Бабенко, пацієнти, в яких ймовірним джерелом емболії є серце або аорта, можуть отримати користь від антикоагулянтної терапії, тож випадки інсультів підтипу ESUS потрібно ретельніше діагностувати. У рандомізованих клінічних дослідженнях EMBRANCE, CRYSTALAF і FIND-AF було показано, що в багатьох випадках причиною криптогенного інсульту є нФП. Більш ніж для половини пацієнтів з ішемічним інсультом та ТІА, відповідно до концепції AFDAS, характерні короткочасні (<30 с) асимптомні пароксизми (Cerasuolo et al., 2017). У дослідженні С. Israel et al. (2017), в якому протягом 13 місяців спостерігали за пацієнтами з підтипом інсульту ESUS, за допомогою довготривалого ЕКГ-моніторингу в 24% із них було вперше виявлено нФП.

Для оцінки ймовірності того, що хворий, який переніс ішемічний інсульт або ТІА, має нФП, та для подальшого обстеження було запропоновано використовувати шкалу С₂HEST, розроблену для визначення частоти нФП у популяції (Li et al., 2019). За шкалою С₂HEST хворий отримує бали у разі наявності таких факторів ризику:

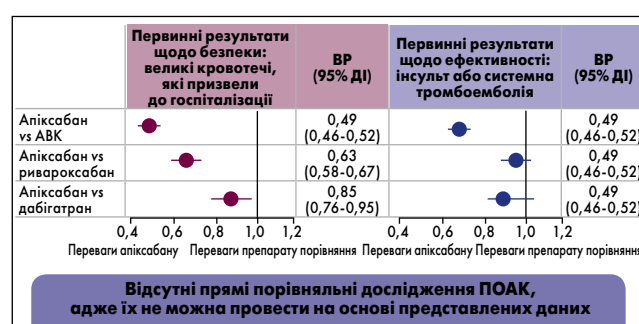


Рис. 1. Порівняння безпеки та ефективності АВК і ПОАК: результати ретроспективного обсерваційного дослідження NAXOS

Примітка: Адаптовано за P.G. Steg, 2019.

- ішемічна хвороба серця (ІХС) або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — по 1 балу за кожен;
- артеріальна гіпертензія (АГ) — 1 бал;
- вік ≥75 років — 2 бали;
- хронічна серцева недостатність зі зниженою ФВ ЛШ — 2 бали;
- тиреотоксикоз — 1 бал.

Сума балів 0-1 свідчить про низький, 2-3 бали — середній, ≥4 балів — високий ризик наявності у пацієнта нФП.

Застосування шкали С₂HEST для оцінки доцільності тривалого моніторингу ЕКГ із метою виявлення нФП у хворих, які перенесли криптогенний інсульт, рекомендоване практичною настановою Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із нФП (Hindricks et al., 2020).

В осіб з інсультом підтипу ESUS результати випробування NAVIGATE ESUS не показали переваг ПОАК ривароксабану порівняно з АСК у запобіганні повторним інсультам або СЕ (Hart et al., 2016). Однак субаналіз даних дослідження продемонстрував, що ривароксабан та АСК попереджали інсульт у пацієнтів зі структурно зміненим ЛП. При цьому в осіб із ЛП >4,6 см ризик ішемічного інсульту був нижчим на тлі лікування ривароксабаном, ніж АСК: відносний ризик (ВР) 0,26; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,07-0,94 (Healey et al., 2019). У дослідженні RE-SPECT ESUS не було виявлено переваг дабігатрану порівняно з АСК у попереджанні повторних інсультів або СЕ в пацієнтів з інсультом підтипу ESUS, окрім двох підгруп: віком >75 років та із ХХН (швидкість клубочкової фільтрації — 30-50 мл/хв) (Diener et al., 2019).

Таким чином, дані цих двох досліджень свідчать про те, що інсульт підтипу ESUS не є вагомою підставою для призначення антикоагулянтів, але й не виключає такої можливості.

Наразі тривають три клінічні випробування, очікувані результати яких мають показати, чи є доцільним призначення ПОАК пацієнтам, які перенесли інсульт підтипу ESUS та/або мають субклінічну нФП:

1. Дослідження ARTESIA присвячене порівнянню ефективності апіксабану (5 мг двічі на добу) та АСК (81 мг/добу) у профілактиці інсульту або СЕ в пацієнтів із субклінічною нФП та додатковими факторами ризику (Lopes et al.).

2. У випробуванні ATTICUS вивчають порівняльну ефективність апіксабану (5 мг два рази на добу) та АСК (100 мг/добу) в осіб, які перенесли інсульт ESUS і мають нФП, виявлену за допомогою імплантованих кардіомоніторів, щодо запобігання виникненню нових ішемічних пошкоджень у головному мозку (Geisler et al.).

3. У дослідженні ARCADIA порівнюють ефективність апіксабану (5 мг двічі на добу) та АСК (81 мг/добу) в пацієнтів, які нещодавно перенесли інсульт ESUS та мають передсердну кардіоміопатію, щодо запобігання повторним інсультам (Kamel et al.).

Насамкінець спікер підкреслив важливість визначення патогенезу інсульту для ефективної профілактики повторних подій та індивідуального підходу до лікування кожного пацієнта.

Важливість профілактики інсульту в осіб із нФП



Тему пріоритету профілактики інсульту в пацієнтів із нФП продовжив головний науковий співробітник відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов. Він акцентував на тому, що у багатьох пацієнтів нФП перебігає безсимптомно

і виявляється при обстеженні з приводу інших патологій або випадково під час диспансерних оглядів. У цих клінічних ситуаціях кінцева мета обстеження хворого — стратифікація ризику ускладнень, визначення потреби у відновленні ритму та профілактиці тромбоемболічних подій. Цей аспект нФП вперше розглянуто в настанові ESC (2020) щодо діагностики та ведення осіб із нФП (Hindricks et al., 2020).

Спікер нагадав, що проблема безсимптомної («німої») нФП потрапила в поле зору лікарів, коли з'явилася можливість тривалого моніторування ЕКГ у пацієнтів з раніше імплантованими кардіопристроями. Важливою категорією хворих, які потребують діагностики субклінічної нФП, є особи, що перенесли інсульт або ТІА, адже виявлення в них нФП може суттєво змінити тактику терапії для зниження ризику повторних тромбоемболічних подій. Сьогодні у світі швидко зростає асортимент гаджетів та додатків для мобільних пристроїв, які дозволяють проводити скринінг на нФП.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Для встановлення діагнозу нФП необхідно спиратися на критерії, запропоновані в настанові ESC (2020), зокрема типовий для нФП патерн під час ЕКГ, що триває принаймні 30 с (Hindricks et al., 2020).

На думку професора Жарінова, виявлення навіть короткочасних епізодів нФП у хворого, що переніс інсульт або ТІА, є достатньою підставою для того, щоб розглянути призначення антикоагулянтів для зниження ризику повторних мозкових катастроф. У таких пацієнтів із високою ймовірністю зростатиме тривалість пароксизмів нФП, адже здебільшого нФП – аритмія, що прогресує. Ризик ускладнень і смерті за наявності таких самих за тривалістю пароксизмів нФП порівнянний для клінічної та безсимптомної нФП. Тож важливим є скринінг на нФП, а її виявлення зумовлює потребу в специфічній профілактиці інсульту (Ballatore et al., 2019).

У настанові ESC (2020) щодо діагностики й лікування нФП антикоагулянтна терапія та профілактика інсультів є одним із трьох ключових напрямів ведення пацієнтів із даною аритмією. Основним інструментом для оцінки доцільності застосування антикоагулянтів при нФП вже близько 10 років залишається шкала CHA₂DS₂-VASc, що дозволяє оцінити ризик розвитку інсульту та СЕ. Згідно з рекомендаціями ESC, антикоагулянтну терапію доцільно призначати, якщо показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥1 (чоловіки) або ≥2 (жінки) (Hindricks et al., 2020).

Спікер зазначив, що антиаритмічна терапія не усуває потреби в антикоагулянтах (Dan et al., 2018). Лікування антиаритміками проводять для полегшення симптомів, поліпшення функції серця, яка погіршилася внаслідок тахікардії чи асинхронності міокарда, а також для профілактики трансформації аритмії у злоякісну. Призупинення приймання або зменшення дози антикоагулянтів можливе лише за тривалої відсутності рецидивів аритмії внаслідок радіочастотної катетерної абляції.

Антикоагулянти є невід’ємним компонентом підготовки хворих до проведення електричної кардіоверсії, та це стосується всіх пацієнтів із персистуючою формою нФП незалежно від оцінки за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Навіть якщо у пацієнта 0 балів за CHA₂DS₂-VASc, він має отримувати антикоагулянт перед процедурою та протягом чотирьох тижнів після неї. Спікер звернув увагу на результати дослідження EMANATE, в якому порівнювали ефективність та безпеку різних доз апіксабану та гепарину/ABK в осіб із нФП під час підготовки до кардіоверсії. Спостереження тривало 90 днів після кардіоверсії. В обох групах було виявлено низьку частоту інсультів, СЕ, смерті, кровотеч; примітно, що у групі апіксабану не трапилося жодного інсульту (Ezekowitz et al., 2018).

Олег Йосипович зупинився докладніше на особливостях та перевагах апіксабану – єдиного ПОАК, який випробовувався не лише порівняно з АВК, але й АСК. У дослідженнях, в яких різні ПОАК порівнювали з АВК, апіксабан єдиний знижував загальну смертність (Potpara et al., 2012). Апіксабан асоційований з особливою безпекою застосування, що вкрай важливо, адже ПОАК часто призначають пацієнтам старших вікових груп, що мають підвищену ймовірність виникнення кровотеч. Ризик великих кровотеч у пацієнтів, які отримували апіксабан, був нижчим, ніж у групі АВК (ARISTOTLE) та був зів’язаний із таким у групі АСК (AVERROES).

У 2019 р. були оприлюднені результати дослідження AUGUSTUS, в якому порівнювали ефективність та безпеку апіксабану й АВК як компонентів антитромботичної терапії (з інгібітором рецепторів P2Y₁₂ та з/без АСК) у пацієнтів із нФП, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) або черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). У хворих, які отримували апіксабан, спостерігалася нижча частота кровотеч, ніж у групах АВК (BP 0,69; 95% ДІ 0,58-0,81), а включення у схеми антитромботичної терапії АСК підвищувало ризик кровотеч порівняно із плацебо (BP 1,89; 95% ДІ 1,59-2,24). На тлі лікування апіксабаном ризик інсульту був нижчий удвічі (BP 0,50; 95% ДІ 0,26-0,97), госпіталізації – на 17% (BP 0,83; 95% ДІ 0,74-0,93), ніж у групах АВК. Включення АСК у схеми терапії практично не впливало на ймовірність розвитку ішемічних подій (Lopes et al., 2019).

Наприкінці доповіді спікер акцентував на важливості первинної та вторинної профілактики інсульту та необхідності виявлення субклінічної нФП.

Можливості застосування ПОАК для лікування та профілактики ВТЕ в онкохворих



Можливостям застосування ПОАК із метою лікування та профілактики ВТЕ в онкологічних пацієнтів присвятив доповідь науковий керівник відділу клінічної фармакології, експертно-консультативного центру кардіоонкології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н. Сергій Миколайович Кожухов. В онкохворих частота виникнення ВТЕ становить близько 1 випадку на 200 осіб, що в п’ять разів перевищує цей показник у загальній популяції. До факторів ризику розвитку ВТЕ у таких пацієнтів належать ті, що пов’язані з онкозахворюванням (локалізацією, стадією,

гістологічними особливостями), лікуванням (хірургічні втручання, променева або хіміотерапія тощо), характеристиками хворого (вік, раса, супутні захворювання), певними біомаркерами (тромбоцити, лейкоцити, гемоглобін, тканинний фактор, D-димер, Р-селектин) (Lytan, 2011).

Ризик розвитку ВТЕ, а саме тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), підвищують: ожиріння – удвічі, застійна СН – у 4 рази, нФП – у 5 разів, хірургічні втручання – у 6 разів, гострі запальні хвороби – у 7 разів, вагітність та післяпологовий період – у 10 разів, іммобілізація, парез нижніх кінцівок – у 10 разів. Якщо раніше вважалося, що проблема ВТЕ притаманна переважно хірургічним пацієнтам, то нині очевидно, що значна частка ВТЕ виникає у госпітальній терапевтичній, онкологічній, кардіологічній госпітальній практиці. Тож профілактика ВТЕ має бути пріоритетом у лікарів різних спеціальностей.

Спікер нагадав слухачам, що існує три варіанти лікування ВТЕ:

- застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) п/ш у лікувальній дозі впродовж 5-7 днів із подальшим переходом на АВК (найчастіше – варфарин, з цільовим діапазоном міжнародного нормалізованого відношення 2,0-3,0);
- використання НМГ п/ш 1 р/добу тривалим курсом у вагітних, пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ, високим ризиком кровотеч;
- застосування ПОАК.

У клінічному дослідженні AMPLIFY порівнювали ефективність та безпеку апіксабану (10 мг двічі на добу з переходом на 5 мг два рази на день) і традиційної схеми лікування (НМГ п/ш із переходом на АВК) у пацієнтів із гострою ВТЕ. Апіксабан показав зів’язану ефективність із традиційною схемою терапії, але виявився значно кращим щодо безпеки: ризик великих кровотеч у групі апіксабану був нижчим на 69% (Agnelli et al., 2013).

Ефективність та безпеку пролонгованого лікування апіксабаном в осіб із ТГВ/ТЕЛА вивчали у плацебо-контрольованому випробуванні AMPLIFY-EXT. Одна група пацієнтів отримувала профілактичну дозу апіксабану 2,5 мг двічі на добу, друга – лікувальну 5 мг два рази на день, третя – плацебо двічі на добу. Тривалий курс антикоагулянтної терапії апіксабаном суттєво зменшував ймовірність повторних ВТЕ та смерті з усіх причин: у дозі 2,5 мг два рази на день – BP 0,24 (95% ДІ 0,15-0,40), 5 мг двічі на добу – BP 0,19 (95% ДІ 0,11-0,33). При цьому апіксабан не підвищував ризик великих кровотеч (Agnelli et al., 2013).

За результатами досліджень AMPLIFY та AMPLIFY-EXT може бути рекомендовано таку схему застосування апіксабану в пацієнтів із ВТЕ: 10 мг 2 р/день впродовж семи днів із наступним переходом на 5 мг 2 р/день три місяці та тривалим профілактичним курсом 2,5 мг 2 р/добу. Цю схему підтримано настановою ESC (2020) щодо діагностики та лікування пацієнтів із ТЕЛА (Konstantinides et al., 2020).

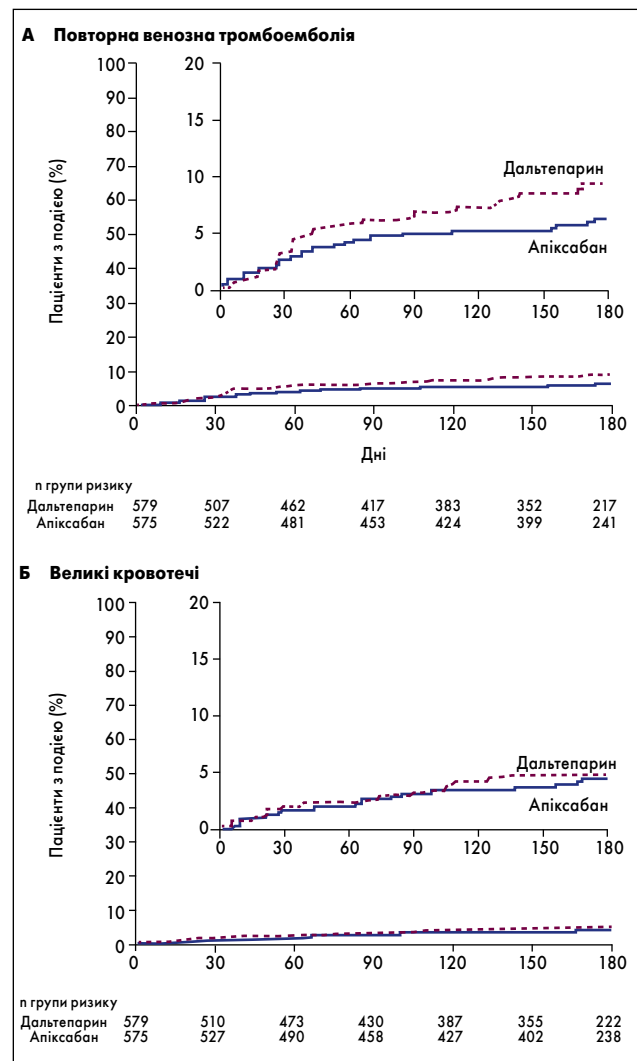


Рис. 2. Кумулятивна частка пацієнтів, які перенесли (А) повторну ВТЕ та (Б) велику кровотечу під час лікування апіксабаном або дальтепарином п/ш
Примітки: Адаптовано за G. Agnelli et al., 2020.

Спікер акцентував на важливості профілактики та лікування ВТЕ в онкологічних пацієнтів, оскільки ВТЕ є другою за значимістю причиною смерті у госпіталізованих хворих на рак (Ambrus et al., 1975). Ризик ВТЕ в онкопацієнтів, які перенесли оперативне втручання, у 3-5 разів вищий, ніж у таких без раку (Donati et al., 1994). До 50% хворих на рак можуть мати ознаки безсимптомних ТГВ/ТЕЛА, а у пацієнтів із раком та симптоматичним ТГВ спостерігається високий ризик рецидивів ТГВ/ТЕЛА, що зберігається впродовж багатьох років (Johnson et al., 1999; Prandoni et al., 1996). У онкохворих ймовірність рецидиву ВТЕ значно більша, ніж кровотеч, незалежно від антикоагулянтної терапії (Prandoni et al., 2002; Monreal et al., 2006). Одночасно в онкологічних пацієнтів ризик кровотеч набагато вищий порівняно з тими, що не хворіють на рак, незалежно від того, який антикоагулянт застосовується (Angelini et al., 2019).

С.М. Кожухов звернув увагу слухачів на те, що в онкологічних пацієнтів ризик тромбоемболічних подій різко зростає ще за п’ять місяців до встановлення діагнозу злоякісного захворювання (Navi et al., 2019). Частота розвитку ТГВ та ТЕЛА залежить від локалізації онкопроцесу: найвищий ризик ВТЕ мають особи з раком шлунка, головного мозку (гліома), підшлункової залози (Ay et al., 2009).

Онкологічних пацієнтів, які потребують профілактики ВТЕ, можна розділити на три групи:

- госпіталізовані хворі з активним раком або таким в анамнезі;
- пацієнти, яким проводять оперативне втручання (потребують пери-, інтра- та післяопераційної тромбoproфілактики);
- амбулаторні пацієнти з онкологічними захворюваннями.

Для оцінки ризику ТГВ та ТЕЛА в онкохворих, які лікуються амбулаторно, використовують шкалу Хорана, що враховує локалізацію пухлини, показники крові, наявність ожиріння. За цією шкалою 0 балів відповідає низькому, 1-2 бали – середньому, ≥3 балів – високому ризику ВТЕ.

Доцільність профілактики ВТЕ в амбулаторних пацієнтів, які розпочинають хіміотерапію та мають ≥2 балів, вивчали в рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні AVERT. Учасники (n=576) протягом шести місяців отримували апіксабан 2,5 мг двічі на добу або плацебо. Як наслідок, у групі апіксабану ризик ВТЕ був суттєво нижчим порівняно із плацебо (BP 0,41; 95% ДІ 0,26-0,65). При цьому ймовірність великих кровотеч у групі апіксабану зростала (BP 1,89; 95% ДІ 0,39-9,24), але не було зафіксовано ані фатальних кровотеч, ані кровотеч у критичні органи (Kimpton et al., 2018; Carrier et al., 2019).

Лектор підкреслив роль ПОАК у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ. На сьогодні наявні результати клінічних досліджень таких ПОАК: апіксабан (ADAM-VTE, CARAVAGGIO), ривароксабан (SELECT-D), едоксабан (Hokusai VTE-Cancer).

Ривароксабан та едоксабан мають обмежені переваги у пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ через вищий, ніж для НМГ ризик кровотеч, особливо з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (Raskob et al., 2018; Young et al., 2018). А як щодо апіксабану?

У дослідженні ADAM-VTE 300 пацієнтів з онкоасоційованими ВТЕ рандомізували у дві групи: одна отримувала апіксабан перорально у дозі 10 мг двічі на добу протягом семи днів із наступним переходом на 5 мг два рази на день впродовж шести місяців, а друга – НМГ (дальтепарин) п/ш у дозі 200 ОД/кг 30 днів із переходом на 150 ОД/кг один раз на день протягом шести місяців. Великі кровотечі спостерігалися у 1,4% пацієнтів із групи дальтепарину, тоді як на тлі терапії апіксабаном їх не було взагалі; ризик рецидивів ВТЕ у групі апіксабану був значно нижчим порівняно з дальтепарином (BP 0,099, 95% ДІ 0,013-0,780). Таким чином, апіксабан асоційований із низьким ризиком великих кровотеч та рецидивів ВТЕ в онкологічних пацієнтів (McBane et al., 2020).

У дослідженні CARAVAGGIO, що мало схожий дизайн, апіксабан також не поступався НМГ за ефективністю та безпекою у лікуванні онкоасоційованих ВТЕ (рис. 2) (Agnelli et al., 2020).

Ці нові дані є підставою для включення апіксабану в настанову ESC з діагностики та лікування ТЕЛА як альтернативи НМГ у пацієнтів з активним раком (Konstantinides et al., 2020). Апіксабан вже входить до рекомендацій Національної комплексної онкологічної мережі США (NCCN, 2020) щодо терапії онкоасоційованих ВТЕ. Варто зауважити, що, хоча апіксабан має нижчий ризик великих кровотеч порівняно з ривароксабаном та едоксабаном (Mulder et al., 2020), він, як інші ПОАК, не рекомендований пацієнтам із раковими захворюваннями шлунково-кишкового тракту, адже ймовірність кровотеч у цій популяції особливо висока, та антикоагулянтами вибору для них є НМГ (Kraaijpoel et al., 2018).

На завершення С.М. Кожухов звернув увагу слухачів на клінічні рекомендації з профілактики та лікування ВТЕ в осіб з онкопатологією, розроблені за його участю робочою групою з кардіоонкології Всеукраїнської асоціації кардіологів України та опубліковані в 2020 р.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0110

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, Я.М. Лутай, к. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стажеска» НАМН України, м. Київ

Венозний тромбоемболізм: сучасні підходи до діагностики тромбоемболії легеневої артерії

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – це оклюзія основного стовбура чи гілок легеневої артерії (ЛА) частинами тромбу, які формуються у венах великого кола кровообігу чи порожнинах правих відділів серця і переносяться в мале коло із плином крові. ТЕЛА є поширеним і прогностично несприятливим ускладненням різних хвороб, травм та оперативних втручань, які призводять до тромбоутворення, частіше у проксимальному відділі глибоких вен нижніх кінцівок. Нерідко тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок (ТГВ) та ТЕЛА розглядають як єдиний синдром, який отримав назву «венозний тромбоемболізм», або «венозні тромбоемболії» (ВТЕ).

Поширеність, причини розвитку та фактори ризику ТЕЛА й ТГВ

Останнім часом захворюваність на ВТЕ має тенденцію до збільшення. З одного боку, це зумовлено поліпшенням діагностичних можливостей щодо виявлення цих патологій, з іншого – справжнім зростанням їхньої кількості у зв'язку зі змінами способу життя та харчування, вищою частотою супутніх захворювань, які є факторами ризику тромбозів, а також загальним постарінням населення.

Поширеність ТЕЛА коливається від 39 до 115, а ТГВ – від 53 до 162 випадків на 100 тис. населення на рік. На жаль, ТЕЛА була і лишається дуже загрозливим станом, госпітальна летальність при якій наразі є на досить високому рівні – від 8 до 12%. Потрібно відзначити, що більш як третина від загальної кількості смертей є раптовими, коли хворий ще не поступив до стаціонара.

Поява ВТЕ є наслідком взаємодії між пацієнт-зумовленими (частіше постійними) та ситуаційними (тимчасовими) факторами ризику. До перших відносяться вроджені або набуті порушення у системі гемостазу (тромбофілії) та вік. Серед тимчасових чинників найбільше значення мають нещодавні травми, переломи (особливо нижніх кінцівок), великі хірургічні втручання, госпіталізації з приводу гострого інфаркту міокарда, серцевої недостатності або фібриляції передсердь, зловживання новотворення тощо.

Використання пероральних контрацептивів, що містять естроген, є найпоширенішим фактором ризику ВТЕ у жінок репродуктивного віку. Інфекція також являє собою частий пусковий механізм ВТЕ. Це можна побачити сьогодні на прикладі COVID-19, для якої характерне суттєве підвищення ризику тромботичних подій. ВТЕ ускладнюють перебіг COVID-19 у 20-25% хворих у відділеннях інтенсивної терапії, 3-4% – у планових відділеннях та 0,5-1% амбулаторних пацієнтів.

Класифікація ТЕЛА

Клінічна класифікація ТЕЛА базується на оцінці ризику ранньої смерті (госпітальна летальність або смертність впродовж 30 днів). Показано, що дані мультидетекторної комп'ютерної томографії (МДКТ) щодо анатомічної поширеності ТЕЛА не дозволяють прогнозувати розвиток її ускладнень, як-то зупинка кровообігу, смерть тощо. Тому сучасна класифікація ТЕЛА базується

на клінічних характеристиках захворювання, які мають суттєву прогностичну значимість.

ТЕЛА високого ступеня ризику підозрюють за наявності гемодинамічної нестабільності у вигляді таких ознак, як:

- зупинка кровообігу;
- обструктивний шок;
- стійка гіпотензія.

У всіх інших випадках діагностують ТЕЛА проміжного або низького ризику. Визначальними показниками для діагностики ТЕЛА проміжного ризику є відсутність порушень центральної гемодинаміки та наявності хоча б одного із трьох чинників ризику – дисфункції ПШ, підвищення маркерів некрозу міокарда (тропоніни) / серцевої недостатності (BNP, NT-proBNP) чи додаткових клінічних факторів ризику за шкалою PESI. За статистикою пацієнти групи високого ризику становлять 5-10%, проміжного – 25-30% та низького – 60-65% від загальної кількості осіб із ТЕЛА.

Ризик смерті протягом перших 30 днів захворювання у хворих на ТЕЛА високого ризику складає близько 25% (50% за наявності кардіогенного шоку), проміжного – 3-15%, низького – 1-2%. Тому всі пацієнти із ТЕЛА високого та проміжного ризику повинні бути госпіталізовані в екстреному порядку (до 2 год). До 20% осіб із ТЕЛА (низького ризику) не потребують госпіталізації та можуть лікуватися амбулаторно.

Для більшості пацієнтів проміжного ризику також немає необхідності у тривалому стаціонарному лікуванні, їх можна виписати для амбулаторного приймання антикоагулянтів через 48-72 год після госпіталізації.

Ранню виписку пацієнта із гострою ТЕЛА та продовження антикоагулянтної терапії в домашніх умовах слід розглядати за наявності трьох умов:

1. Ризик ранньої смерті, пов'язаної з ТЕЛА або її ускладнень, низький.
2. Відсутня серйозна супутня захворюваність або обтяжливі умови, що зумовлюють необхідність госпіталізації.
3. Пацієнту може бути забезпечено належну амбулаторну допомогу та антикоагулянтне лікування.

При цьому слід враховувати як дотримання пацієнтом рекомендованої терапії, так і можливості системи охорони здоров'я та стан соціальної інфраструктури. Вони включають доступність невідкладної медичної допомоги 7/24 у разі розвитку ускладнень, а також державну/родинну підтримку пацієнта.

Клінічна картина ТЕЛА

Клінічна картина ТЕЛА неспецифічна та характеризується поліморфізмом ознак – від виразних гемодинамічних порушень і розвитку гострої правосторонньої недостатності до безсимптомного перебігу. В 90% випадків ТЕЛА підозрюють на підставі наявності таких клінічних симптомів, як задишка,



О.М. Пархоменко



Я.М. Лутай

біль за грудиною та втрата свідомості. У 97% хворих виявляють сукупність задишки, тахіпное та болю у грудній клітці.

Відомості про фактори схильності до розвитку ВТЕ дуже важливі для визначення ймовірності виникнення ТЕЛА, рівень якої підвищується разом зі збільшенням їхньої кількості. Однак у 30% пацієнтів із ТЕЛА будь-які провокувальні фактори не виявляють («ідіопатична» ТЕЛА). Гіпоксемія вважається типовою ознакою гострої ТЕЛА, що визначається під час проведення аналізу на гази крові, проте до 40% хворих мають нормальний рівень насичення артеріальної крові киснем, а 20% – нормальний альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем.

Велике значення у своєчасній діагностиці ТЕЛА має настороженість лікаря щодо розвитку цього захворювання, що ґрунтується на оцінці факторів ризику і клінічних симптомів. Визначення клінічної ймовірності – важливий компонент ведення пацієнтів із підозрою на ТЕЛА. У клінічній практиці для цього найчастіше використовують канадську (P.S. Wells) і женецьку шкали.

Методи виявлення ТЕЛА

Показник D-димер

У більшості пацієнтів із венозним тромбозом відзначають активацію ендогенного фібринолізу, який викликає руйнування певної кількості фібрину з утворенням продуктів його розпаду, зокрема D-димеру. Підвищення його концентрації >500 нг/мл свідчить про спонтанну активацію фібринолітичної системи крові. Оскільки процеси коагуляції та фібринолізу часто активуються одночасно, D-димер умовно розглядається також як маркер тромбозу.

Розвиток ТЕЛА або ТГВ у пацієнтів із нормальним рівнем D-димеру мало ймовірний, що свідчить про високу негативну прогностичну значимість тесту.

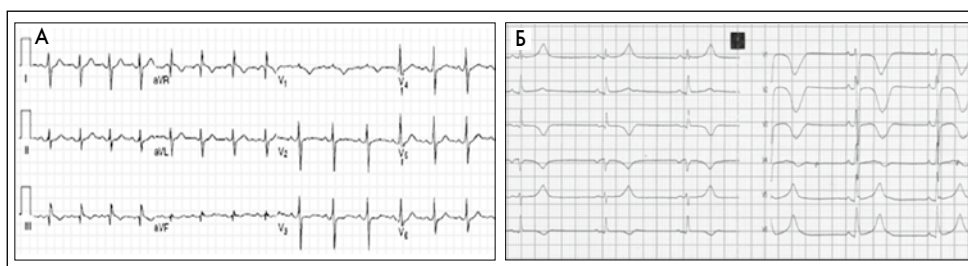


Рис. 1. Типові ЕКГ пацієнтів із ТЕЛА: А) Синусовий ритм, тахікардія; синдром МакГінна – Уайта (S1Q3T3), згладжений Т у V₂ і двофазний – у V₃, неповна блокада ПНПГ. Б) Синусовий ритм, ЧСС – 64 уд./хв (хворий приймає бісопролол); симетричні негативні Т V₁-V₄, III, aVF
Примітка: ЧСС – частота серцевих скорочень.

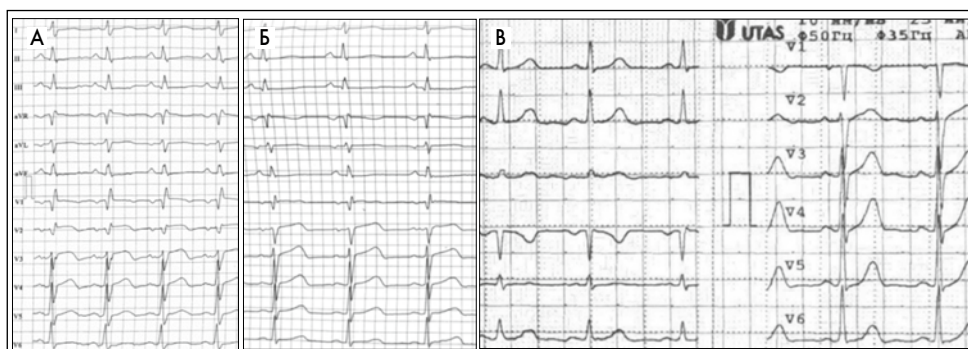


Рис. 2. Динаміка ЕКГ пацієнта із ТЕЛА: А) ЕКГ при поступленні; синусовий ритм, тахікардія. Синдром МакГінна – Уайта (S1Q3T3); елевация сегмента ST 1-3 мм у V₁-V₃. Б) Блокада ПНПГ. Б) ЕКГ після тромболітичної терапії (друга доба ТЕЛА) – зменшення ознак перевантаження, ступеня блокади ПНПГ. В) ЕКГ при виписці (10-та доба ТЕЛА) – ознаки блокади ПНПГ відсутні, синдром МакГінна – Уайта (S1Q3T3) відсутній, ST на ізоляції
Примітка: У 20-25% хворих з ТЕЛА зміни на ЕКГ взагалі можуть бути відсутніми.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

З іншого боку, активацію фібринолізу реєструють при різних станах, таких як рак, запалення, кровотеча, травма, хірургічне втручання, некроз та навіть вагітність. Відповідно, тест на D-димер не підходить для підтвердження ТЕЛА, адже має низьку специфічність. Таким чином, нормальний рівень D-димеру в периферичній крові хворого з високою імовірністю дозволяє виключити ТЕЛА, а підвищений потребує продовження обстеження для підтвердження патології.

Специфічність D-димеру при підозрі на ТЕЛА знижується з віком. Стандартизовані за віком межові значення (вік $\times$ 10 мкг/л для осіб після 50 років) дозволяють підвищити специфічність методу зі збереженням його чутливості (>97%).

Електрокардіографія

Зміни на електрокардіографії (ЕКГ) спостерігають у більшості хворих на ТЕЛА, які також нерідко є неспецифічними. Найчастіше зустрічаються зміни, що відображають гостре перевантаження правих відділів серця і легеневої гіпертензії (рис. 1.А, 2А):

- поява зубця Q у III відведенні, одноразове збільшення амплітуди зубця S в I та негативного зубця T – у III відведенні (синдром МакГінна – Уайта);
- поява негативних симетричних зубців T у відведеннях V_1 - V_3 ;
- підйом сегмента ST у відведеннях III, aVF, aVR і V_1 - V_3 ;
- блокада ПНПГ;
- виникнення зубців P-pulmonale;
- зміщення перехідної зони вліво до відведень V_3 - V_6 ;
- синусова тахікардія та/або інші порушення ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь, екстрасистолія тощо).

Іноді, особливо у пацієнтів, які мають супутню серцево-судинну патологію та приймають β -адреноблокатори, тахікардія на ЕКГ відсутня. Досить часто при ТЕЛА на ЕКГ реєструють симетричні глибокі негативні зубці T у правих грудних відведеннях та відведеннях III, aVF, що також свідчить про перевантаження ПШ серця, навіть за відсутності інших характерних ознак (рис. 1Б). Після ефективного лікування ТЕЛА і нормалізації тиску в ЛА ці ознаки швидко зменшуються, а через деякий час зникають (рис. 2).

Рентгенографія органів грудної клітки

У більшості випадків ТЕЛА супроводжується появою на рентгенограмі непостійних і малоспецифічних рентгенологічних ознак. Відсутність змін на оглядовій рентгенограмі грудної клітки не виключає діагнозу ТЕЛА. Найчастішими патологічними змінами є розширення тіні серця (27%), плевральний випіт (23%), високе стояння купола діафрагми (20%), розширення ЛА (19%), ателектази (18%), інфільтрат легеневої тканини (17%), симптоми застою в легенях (14%). Досить рідко (5%) можна виявити класичні ознаки інфаркту легень – клиноподібну тінь у легеновому полі, основою повернену до плеври (симптом Хемптона).

Комп'ютерна томографічна ангіографія легень

МДКТ із внутрішньосудинним контрастуванням – швидкий, інформативний, неінвазивний та доступний спосіб дослідження судин легень у пацієнтів із підозрюваною ТЕЛА. На сьогодні цей метод є стандартом діагностики ТЕЛА. Він дозволяє отримати

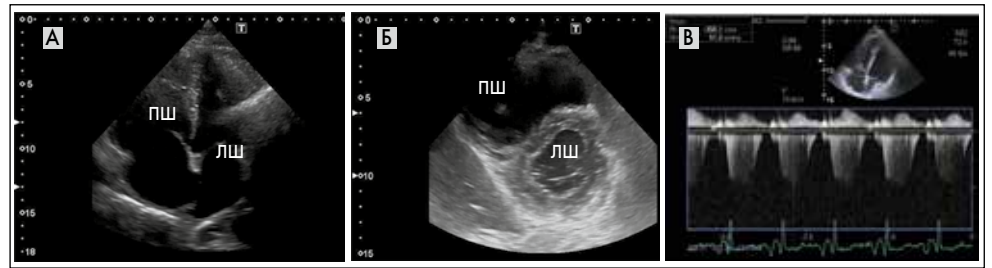


Рис. 5. Дані трансторакальної ЕхоКГ при ТЕЛА: А) Апікальна 4-камерна позиція; виразна дилатація ПШ, ПШ>ЛШ, згладжування МШП та її зміщення у бік ЛШ. Б) Парастернальна позиція по короткій осі; збільшення розмірів і ознаки перевантаження ПШ – зміщення МШП у бік ЛШ, характерна «трикутна» форма зрізу ЛШ. В) Безперервно-хвильовий доплер потоку реургітації на ТК; ознаки легеневої гіпертензії – значне підвищення тиску в ПШ
Примітки: ТК – трикуспідальний клапан, ЛШ – лівий шлуночок.

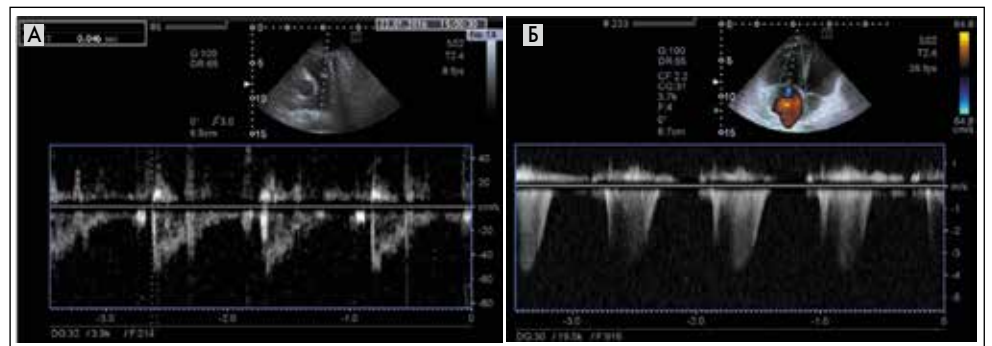


Рис. 6. Дані трансторакальної ЕхоКГ при ТЕЛА – ознака «60/60»: А) Імпульсно-хвильове доплерівське дослідження кровотоку в ЛА (АсТ < 60 мс). Б) Постійно-хвильове дослідження кровотоку на ТК (градієнт тиску недостатності трикуткового клапана ≤ 60 , але > 30 мм рт. ст.)
Примітка: ТК – трикуспідальний клапан, АсТ – час прискорення систолічного потоку в ЛА.

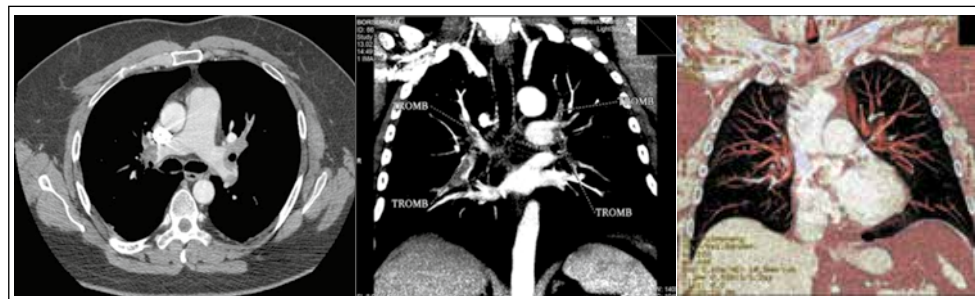


Рис. 3. Виявлення дефектів наповнення розгалуджень ЛА та тромбів у її основних гілках за даними МДКТ із контрастуванням

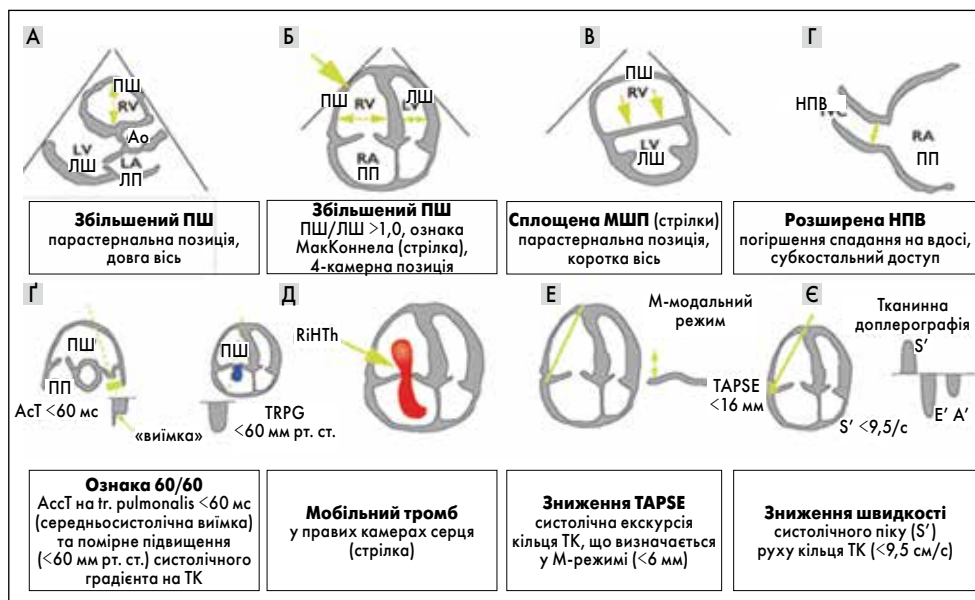


Рис. 4. Графічна презентація основних ЕхоКГ-параметрів при оцінці гострого перевантаження ПШ

Примітки: АсТ – час прискорення у виносному тракті ПШ, Ао – аорта, НПВ – нижня порожниста вена, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, ПП – праве передсердя, RiHTh – тромб у ПШ (або тромби), ПШ – правий шлуночок, ТК – трикуспідальний клапан, TAPSE – систолічна екскурсія кільця ТК, TRPG – пік систолічного градієнта реургітації на ТК, АсТ – час прискорення систолічного потоку в ЛА.
Адаптовано за ESC, 2019.

належну візуалізацію ЛА щонайменше до сегментного рівня в сучасніших апаратах до субсегментарного рівня (рис. 3).

Негативний результат МДКТ є досить надійним критерієм виключення ТЕЛА у пацієнтів, що мають невисоку клінічну ймовірність розвитку ТЕЛА. Для виключення ВТЕ у хворих із негативними результатами КТ та високою клінічною ймовірністю ТЕЛА необхідно провести компресійне ультразвукове дослідження (КУЗД) вен нижніх кінцівок, щоб переконатись у відсутності ТГВ. КУЗД є доцільним також у разі виявлення тромбів при МДКТ тільки на субсегментарному рівні. В осіб із ізольованою субсегментарною ТЕЛА та відсутністю проксимального ТГВ рішення щодо проведення лікування приймають в індивідуальному порядку з урахуванням клінічної ймовірності та ризику розвитку кровотеч.

Випадкове виявлення клінічно непідозрюваної ТЕЛА зустрічається у 1-2% пацієнтів, яким проводили МДКТ грудної клітки з інших причин, особливо у хворих на рак, серцеву недостатність та фібриляцію передсердь. Більшість експертів дотримуються думки, що в онкохворих та осіб із тромбами у дольових чи більш проксимальних ділянках слід проводити терапію антикоагулянтами.

Необхідність опромінення, що особливо небезпечно для молодих жінок (опромінення молочної залози), та використання контрасту (зважаючи на можливість алергічних реакцій та погіршення функції нирок) є суттєвими недоліками МДКТ. Тому МДКТ можна використовувати як перший метод дослідження тільки у пацієнтів із високою клінічною ймовірністю ТЕЛА (за шкалами). Втім у хворих із низьким або середнім ризиком МДКТ слід проводити після отримання позитивного тесту на D-димер (>500 нг/мл).

Прогностичне значення деяких параметрів МДКТ вивчали у низці досліджень. Найбільше значення для

розвитку смерті від будь-яких причин має співвідношення діаметрів ПШ/ЛШ $\geq 1,0$; об'ємів ПШ/ЛШ $> 1,2$ та ПП/ЛП $> 1,2$, а також наявність рефлюксу контрасту в нижню порожнисту вену.

Вентиляційно-перфузійні методи діагностики

Вентиляційно-перфузійна скinti-графія є традиційним варіантом діагностики ТЕЛА. Обмеженнями цього методу є погана доступність та непереконливі результати майже у 50% випадків. Утім скintiграфія майже не має протипоказань та дає значно нижчий рівень променевого навантаження, ніж МДКТ.

Новий спосіб діагностики – вентиляційно-перфузійна SPECT, що характеризується високою точністю, при цьому недіагностичні тести спостерігаються менш ніж у 3% пацієнтів. Однак ефективність цього методу поки що не підтверджено у клінічних дослідженнях. Ще одним недоліком вентиляційно-перфузійних варіантів дослідження є те, що вони не дають альтернативного діагнозу при виключенні ТЕЛА.

Ангіографія легень

Ангіографія легень протягом десятиліть лишалася «золотим стандартом» для діагностики або виключення ТЕЛА. Проте сьогодні цей метод застосовують рідко, оскільки менш інвазивна комп'ютерно-томографічна (КТ) ангіографія забезпечує таку саму діагностичну точність.

Магнітно-резонансна ангіографія

Незважаючи на перспективність методу, на сьогодні магнітно-резонансну томографію для діагностики ТЕЛА не рекомендовано. Це пов'язано з низькою чутливістю та значним відсотком обстежень, інтерпретація яких є ускладненою, а також низьким рівнем доступності у більшості невідкладних ситуацій.

Ехокардіографія

Гостра ТЕЛА спричиняє різке підвищення тиску в ЛА та дисфункцію ПШ, що може бути виявлено при ехокардіографії (ЕхоКГ). Враховуючи особливі анатомічні розміри ПШ, немає єдиного критерію ЕхоКГ, який би характеризував розмір чи функцію ПШ. Існують декілька ЕхоКГ-параметрів, які свідчать про переважання правих відділів серця (рис. 4). Відсутність цих ознак також не може виключити ТЕЛА. З іншого боку, вони можуть виявлятися при низці інших захворювань серця або легенів. Таким чином, ЕхоКГ, скоріше, скринінговий метод, який потребує подальшого підтвердження (інші методи візуалізації).

ЕхоКГ часто допомагає виключити інші причини задишки чи порушень центральної гемодинаміки, як-то тампонада перикарда, гостра дисфункція клапанів, дисфункція ЛШ, розшарування аорти чи гіповолемія. У пацієнтів із порушеною гемодинамікою та підозрою на ТЕЛА явні ознаки підвищення тиску в ЛА і дисфункції ПШ (за відсутності інших причин) можуть бути підставою для застосування тромболітичної терапії (ТЛТ).

ЕхоКГ-ознаками переважання правого шлуночка (ПШ) є:

- гіпокінезія і дилатація ПШ;
- парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки (МШП);
- трикуспідальна регургітація;
- відсутність/зменшення інспіраторного спадіння нижньої порожнистої вени;
- дилатація ЛА;
- ознаки легеневої гіпертензії;
- тромб у порожнині правого передсердя і шлуночка;
- можуть виявлятися перикардальний випіт, шунтування крові справа наліво через відкрите овальне вікно.

Дані трансторакальної ЕхоКГ при ТЕЛА представлені на рисунку 5.

Особливістю дисфункції ПШ при ТЕЛА (гостре легенеve серце) є виразне порушення скоротливості вільної стінки (базальні й середні сегменти) при збереженій або незначно порушеній скоротливості верхівки ПШ (ознака МакКоннела). Високою специфічністю для гострого легеневого серця, зокрема при ТЕЛА, характеризується ознака «60/60» (час прискорення АсСт у ЛА <60 мс і градієнт тиску недостатності тристулкового клапана ≤60, але > 30 мм рт. ст.) (рис. 6).

Іноді для виявлення тромбів в основних розгалуженнях ЛА використовують черезстравохідну ЕхоКГ. Загалом ЕхоКГ є неінвазивним, відносно недорогим варіантом діагностики, який не потребує опромінення чи введення контрасту. Тому цей метод дуже часто застосовують для динамічної оцінки стану хворого, особливо у випадках ТЕЛА високого або проміжного – високого ризику (рис. 7).

Окрім значення для діагностики та контролю ефективності лікування ЕхоКГ, аналіз деяких ЕхоКГ-параметрів також відіграє роль для встановлення прогнозу в пацієнтів із ТЕЛА. Несприятливе прогностичне значення мають наявність дисфункції ПШ,

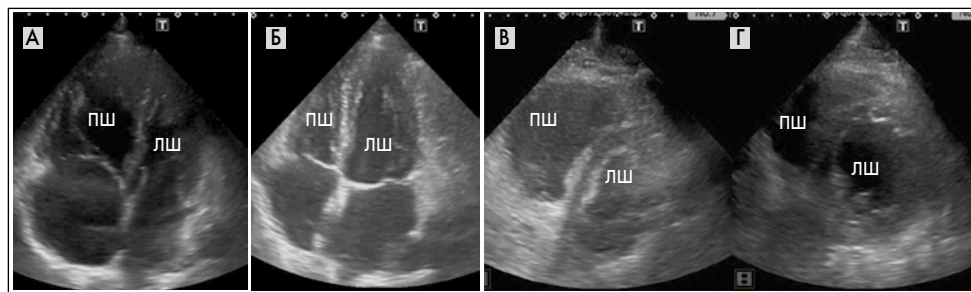


Рис. 7. Дані трансторакальної ЕхоКГ у динаміці спостереження при ТЕЛА високого ризику:
А) Апікальна 4-камерна позиція, початкове дослідження – виразна дилатація ПШ, ПШ>ЛШ, згладжування МШП та її зміщення у бік ЛШ. Б) Та сама позиція, той самий пацієнт через 6 год (після ТЛТ) – суттєве зменшення розмірів ПШ, ЛШ>ПШ. В) Парастернальна позиція по короткій осі, початкове дослідження – збільшення розмірів й ознаки переважання ПШ, зміщення МШП у бік ЛШ, характерна «трикутна» форма зрізу ЛШ. Г) Та сама позиція, той самий пацієнт через 6 год (після ТЛТ)

Примітки: МШП – міжшлуночкова перегородка, ЛШ – лівий шлуночок.

співвідношення діаметрів ПШ/ЛШ ≥1, позитивна ознака МакКоннела та зменшення систолічної екскурсії кільця трикуспідального клапана <16 мм.

Компресійна ультразвукографія вен

Сьогодні компресійна ультразвукографія вен (КУСГ) майже повністю замінила флебографію при діагностиці ТГВ. Чутливість КУСГ становить 90%, а специфічність – орієнтовно 95%. КУСГ дозволяє виявляти ТГВ у 30-50% осіб із ТЕЛА, а діагностування проксимального ТГВ у пацієнтів із підозрою на ТЕЛА вважається

достатнім для підтвердження ТЕЛА та призначення антикоагулянтної терапії.

У разі підозри на ТЕЛА, проведення КУСГ може обмежуватись простим дослідженням у чотирьох проекціях (паховій області та підколінній ямці). Неповна компресія вени, що свідчить про наявність тромбу, являє собою єдиний достовірний діагностичний критерій ТГВ, тоді як показники кровотоку є ненадійними. Діагностичну ефективність КУСГ при підозрі на ТЕЛА може бути підвищено шляхом проведення повної ультразвукографії, включно з дистальними венами.

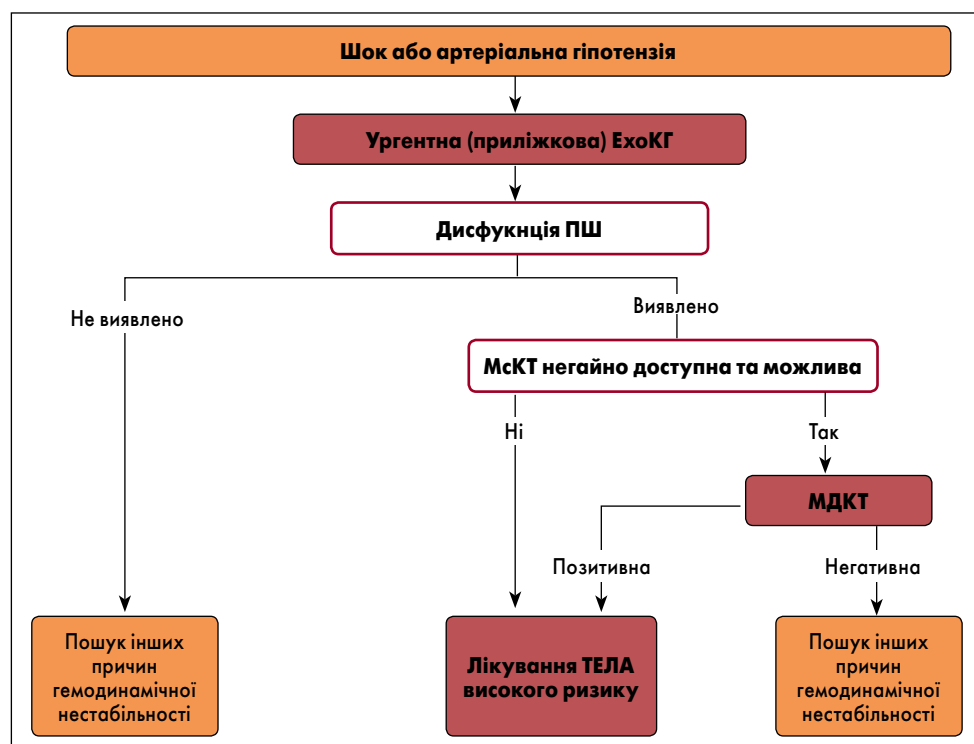


Рис. 8. Алгоритм обстеження пацієнтів із підозрою на ТЕЛА високого ризику, що супроводжується шоком або гіпотензією

Примітка: Адаптовано за ESC, 2019.

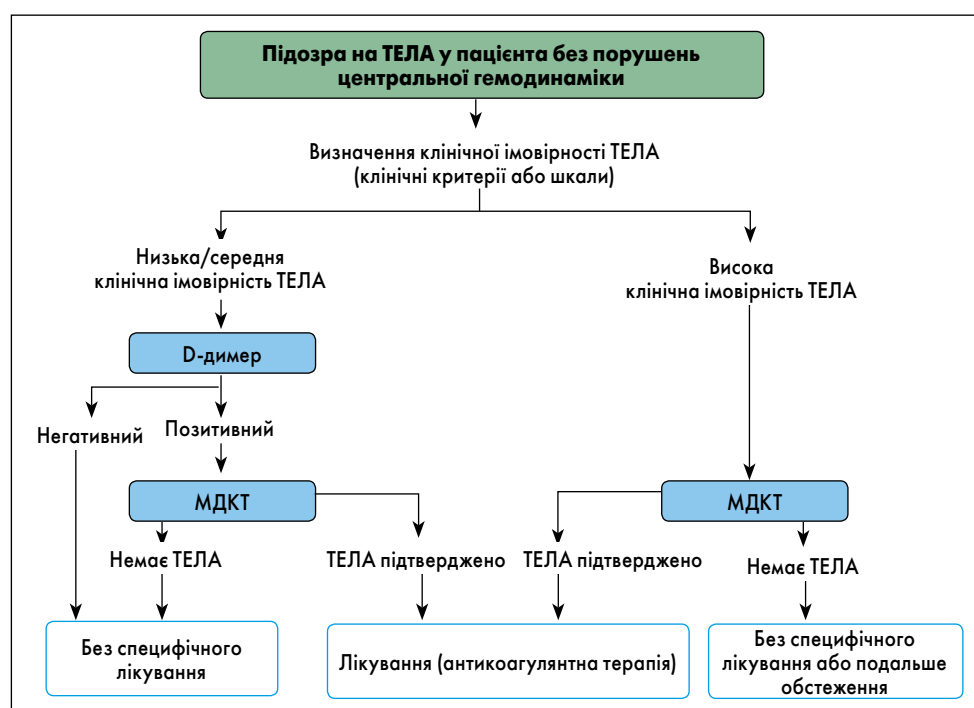


Рис. 9. Алгоритм обстеження пацієнтів із підозрою на ТЕЛА невисокого ризику зі стабільною гемодинамікою

Примітка: Адаптовано за ESC, 2019.

Позитивний результат проксимальної КУСГ у пацієнтів із підозрою на ТЕЛА є найімовірнішим серед хворих, що мають ознаки та симптоми ураження вен нижніх кінцівок, ніж за безсимптомного перебігу захворювання.

Діагностичні стратегії

Частота підтверджених випадків у пацієнтів із підозрою на ТЕЛА є досить низькою і становить 10-35%. Тому доцільно використовувати діагностичні алгоритми, дотримання яких знижує ризик похибки та скорочує час на діагностику.

Підозрювана ТЕЛА високого ризику (порушення центральної гемодинаміки) – це стан, що характеризується прямою загрозою для життя пацієнта. Клінічна ймовірність ТЕЛА у таких пацієнтів є високою, а перелік станів для диференціальної діагностики включає гострі клапанні дисфункції, тампонаду, гострий коронарний синдром та аневризму аорти з розривом.

Найбільш доцільним методом первинної діагностики у такій ситуації є приліжкова трансторакальна ЕхоКГ, яка дозволяє виявити ознаки гострої легеневої гіпертензії та дисфункцію ПШ внаслідок ТЕЛА. У хворих із нестабільним станом ознаки дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ є достатньою підставою для проведення негайної реперфузії без подальших обстежень. Також застосовують черезстравохідну ЕхоКГ та КУСГ, за допомогою якої можна виявити джерело ТЕЛА – проксимальний ТГВ. У разі стабілізації стану пацієнта та технічної можливості необхідно остаточно підтвердити діагноз ТЕЛА шляхом проведення МДКТ.

Алгоритм обстеження пацієнтів із підозрою на ТЕЛА високого ризику, що супроводжується шоком або гіпотензією, наведений на рисунку 8.

МДКТ – основний метод діагностики при підозрі на ТЕЛА. Однак не слід застосовувати МДКТ як першочерговий діагностичний тест у всіх пацієнтів зі стабільною гемодинамікою. У таких хворих необхідно оцінити клінічну ймовірність ТЕЛА за канадською (P.S. Wells) і женеvською шкалами. У разі низької або середньої ймовірності ТЕЛА слід визначити рівень D-димеру, що дозволяє виключити ТЕЛА приблизно у 30% випадків.

Алгоритм обстеження осіб із ТЕЛА невисокого ризику зі стабільною гемодинамікою представлений на рисунку 9.

У більшості стабільних пацієнтів перед МДКТ також бажано провести ЕхоКГ для виключення гострого інфаркту міокарда та інших невідкладних станів, які мають схожу клінічну картину (гостра клапанна недостатність чи тромбоз протезованого клапана, тампонада перикарда, розшарування аневризми аорти).

За певних умов можливе застосування КУСГ для виконання діагностики в осіб із підозрою на ТЕЛА. Проведення КУСГ доцільне у пацієнтів із відносними протипоказаннями до МДКТ, як-то ниркова недостатність, алергія на контрастні речовини чи вагітність.

Список літератури знаходиться в редакції



Доведений, тривалий та рівномірний контроль АТ 24 години на добу¹

Телміста® 24 ГОДИНИ

телмісартан

Таблетки по 40 мг, 80 мг

Телміста® Н 24 ГОДИНИ

телмісартан/гідрохлоротіазид

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

Телміста® HD 24 ГОДИНИ

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. розділи «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.** Побічною 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, астенія, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судоми м'язів, міалгія, 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), міалгія. Еректильна 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 мєсто, Словенія/KRKA, d.d., Адреса: Шмар'єшка cesta 6, 8501 Ново мєсто, 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.drlz.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.

Л.А. Міщенко, д., мед. н., О.Г. Купчинська, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Контроль артеріального тиску та поліпшення прогнозу пацієнтів із гіпертонією: можливості комбінації телмісартану з амлодіпіном

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі та Україні зокрема поступово зростає. На сьогодні близько 40% населення нашої країни мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Зважаючи на його роль як фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і передчасної смерті, актуальність адекватного лікування АГ із досягненням та утриманням цільового АТ не викликає сумнівів. Наявність у пацієнтів з АГ метаболічних порушень і супутньої патології ще більше ускладнює ситуацію. Досить часто АГ пов'язана з цукровим діабетом (ЦД), причому цей зв'язок є зворотним – наявність ЦД вдвічі підвищує частоту виявлення АГ, а в осіб з АГ зростає ризик розвитку ЦД.

Важливу роль у підтриманні гомеостазу організму відіграють циркулююча та локальна ланки ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка є регулятором судинного тону, водно-сольової рівноваги і рівня АТ, диференціації та росту тканин, процесів системного запалення й апоптозу. Основним ефекторним пептидом РААС є ангіотензин II (АТ-II), пресор-на дія якого реалізується через активацію АТ₁-рецепторів. Крім того, через АТ₁-рецептори ангіотензин II реалізує проліферативні, прозапальні та профібротичні ефекти, сприяючи ремоделюванню судинної стінки, міокарда, розвитку нефросклерозу. Саме тому важливе місце в лікуванні пацієнтів з АГ посідають препарати, що протидіють активації РААС.

Блокатори РААС як важлива ланка у терапії АГ

На сьогодні блокатори РААС є основою лікування АГ. Останні європейські та міжнародні настанови з АГ виділяють інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) + блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) як базову складову подвійну комбінацію, з якою у більшості випадків рекомендують розпочинати лікування АГ (Williams, 2018; Unger, 2020). При цьому за європейського «сценарію» другим компонентом комбінації є діуретик (тіазидний/тіазидоподібний) або блокатор кальцієвих каналів (БКК). Натомість у міжнародних рекомендаціях 2020 р. пріоритет надано БКК для поєднання з іАПФ або БРА.

БКК змінюють функціональні властивості кальцієвих каналів L-типу, внаслідок чого зменшується вхід кальцію у клітини, нівелюється вазоконстрикторний ефект ендотеліну I, який потенціює вазоконстрикторну дію серотоніну та норадреналіну. Найчастіше для лікування АГ використовують дигідропіридинові похідні 3-го покоління (амлодіпін, ліцидипін, лерканідипін), які мають найбільшу тривалість дії. Головним аргументом на користь вибору ББК як другого компонента для стартової терапії є доведені органопротекторні властивості й потужна доказова база препаратів цієї групи, амлодіпіну зокрема, щодо поліпшення прогнозу в осіб з АГ. Крім того, в дослідженні ACCOMPLISH у пацієнтів з АГ доведено відносне зниження ризику ССЗ і смерті при поєднаному застосуванні іАПФ + ББК порівняно з іАПФ + тіазидний діуретик (Lithell et al., 2003).

Основні характеристики телмісартану

Представник БРА телмісартан характеризується високою афінністю до АТ₁-рецепторів ($y > 3000$ разів вища, ніж до АТ₂-рецепторів), що є більшою, ніж у лозартану, ірбесартану та валсартану (Kakuta, 2005). Біодоступність препарату, що характеризує швидкість його потрапляння до системного кровотоку, становить 30-60%, що значно перевищує таку більшості інших БРА, зокрема валсартану (23-25%), олмесартану (26-29%), лозартану (33%), поступаючись лише ірбесартану (60-80%), що зумовлено його ліпофільністю. Приймання їжі не впливає на біодоступність телмісартану, він не метаболізується через систему цитохрому 450 та не взаємодіє з більшістю інших ліків.

Пікову концентрацію у крові телмісартану досягає найшвидше з усіх БРА – через 0,5-1 год, а період напіввиведення має найдовший – 24 год, що забезпечує тривале збереження ефекту – понад добу після використання. Стабільна концентрація препарату в плазмі при його регулярному прийманні досягається на 5-7-й день.

Ще однією клінічно значущою характеристикою телмісартану є шлях елімінації – переважно печінковий (98-99%), нирками виводиться лише 1-2%. Це робить безпечним застосування препарату в осіб із порушеннями функції нирок і незамінним у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі. Але у хворих із порушенням функції печінки навіть легкого або помірного ступеня тяжкості доза не повинна перевищувати 40 мг/добу.

Терапевтичні ефекти телмісартану

Телмісартан чинить виразний антигіпертензивний ефект, зокрема у пацієнтів із високим ризиком ССЗ, що доведено в дослідженнях PRISMA I та II, SMOOTH, ATHOS і PROBE, а також MISCAT-2, результати якого базуються на даних не лише офісного, але й добового АТ. В останньому продемонстроване значне зменшення ранкового приросту АТ на тлі приймання телмісартану, особливо у хворих зі значним вихідним його зростанням (> 30 мм рт. ст. для систолічного АТ [САТ]) – на 17,2 мм рт. ст.

Антигіпертензивна дія телмісартану має дозозалежний характер. Виразний антигіпертензивний ефект та тривалий період дії препарату забезпечують високі значення відношення залишкового зниження САТ і діастолічного АТ (ДАТ) до максимального (коефіцієнт Т/Р), яке теж демонструє залежність від дози – при застосуванні 40 і 80 мг/добу Т/Р становить для САТ 66 і 92%, для ДАТ – 100% в обох випадках відповідно. Значуща антигіпертензивна дія та тривалий період напіввиведення зумовлюють збереження ефекту в ранніші години наступної доби після приймання препарату. Це дуже важливо, зважаючи на дані фремінгемського й інших досліджень щодо часу виникнення

більшості ССЗ та раптової смерті – саме вранці (Neutel, Smith, 2003). Застосування телмісартану сприяє нормалізації добового ритму АТ – у пацієнтів із надлишковим його зниженням під час сну – зменшує, а у разі недостатнього (порушення за типом нон-діпер і найт-пікер) – збільшує добовий індекс.

Таким чином, інтенсивність та тривалість антигіпертензивного ефекту, нормалізуючий вплив телмісартану на добовий ритм АТ є важливою складовою його позитивного впливу на прогноз хворих.

З-поміж представників БРА є препарати, здатні активувати PPAR-γ-рецептори. Їхня активація поліпшує чутливість тканин до інсуліну, впливає на диференціацію і функціонування жирової тканини, поліпшуючи обмін ліпідів, пригнічує проліферацію гладеньких м'язових клітин, індукуює апоптоз різних типів клітин, зменшує інтенсивність запалення, секрецію інтерлейкіну-2 (Расин та співавт., 2006). Повними блокаторами PPAR-γ-рецепторів є цукрознижувальні препарати групи тіазолідиндіонів (розіглітазон, піоглітазон), проте вони мають певні негативні ознаки (погіршують ліпідний спектр крові, збільшуючи вміст тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, спричиняють затримання натрію та рідини), які не властиві частковим агоністам цих рецепторів.

Телмісартан, ірбесартан, кандесартан та лозартан є частковими активаторами PPAR-γ-рецепторів, однак лише телмісартан у терапевтичній дозі впливає на них. Часткова активація PPAR-γ-рецепторів сприяє підвищенню концентрації у крові адипонектину, який чинить цукрознижувальну та протизапальну дію, збільшує продукцію оксиду азоту. Частковою блокадою PPAR-γ рецепторів пояснюють зниження натіше вмісту інсуліну в крові ($p=0,008$), глікемії ($p=0,03$), глікованого гемоглобіну ($p=0,005$), тригліцеридів ($p<0,05$), С-реактивного білка ($p<0,05$) на тлі зростання рівня адипонектину ($p<0,0001$) (Bochard, 2014; Miura, 2005).

У клінічних дослідженнях доведено здатність телмісартану до зменшення жорсткості артерій, причому ефективнішого, ніж на тлі периндоприлу та амлодіпіну. Препарат запобігав прогресуванню потовщення комплексу інтима-медіа судин і навіть сприяв регресу наявного його потовщення, а також покращував пізні результати стентування коронарних артерій непокритим або покритим лікарським засобом стентом у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, АГ та АГ із ЦД (Wago et al., 2010; Ono et al., 2009; Liet et al., 2009; Hasegawa et al., 2011; Yamaguchi et al., 2014; Yokoyama et al., 2009; Terashima et al., 2012; Hong et al., 2011).

Окрім того, телмісартан виявляв кардіопротекторну дію, зменшуючи ознаки гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) ефективніше, ніж карведилол та гідрохлоротіазид. За даними дослідження TRANSCEND, ризик виникнення нових випадків ГЛШ був нижчим на 37% ($p<0,001$) у групі телмісартану порівняно із плацебо (Подзолков, Тарзіманова, 2017). Слід зауважити, що на тлі регресу ГЛШ під впливом телмісартану також відбувалося поліпшення систолічної та діастолічної функції ЛШ, зменшення порожнини серця – ЛШ і передсердь, ознак порушення діастолічного розслаблення ЛШ у хворих на ранню діабетичну кардіоміопатію. Зменшення ремоделювання серця, зокрема передсердь, може бути однією з передумов зниження ризику виникнення порушень серцевого ритму, зокрема фібриляції/тріпотіння передсердь. На додачу, виявлено здатність телмісартану запобігати розвитку рецидивів фібриляції передсердь (Verdecchia, 2005; Mizuguchi, 2009; Galzerano, 2005; Pan, 2014; Fogarty, 2012).

У багатьох дослідженнях та їхніх метааналізах підтверджено нефропротекторний ефект телмісартану, зокрема порівняно з іншими препаратами, що впливають на активність РААС – зменшення альбумінурії/протеїнурії, сповільнення прогресування нефропатії. У дослідженні DETAIL виявлено сповільнення розвитку нефропатії у хворих на АГ та ЦД 2-го типу, аналогічне ефекту еналаприлу, а також зниження серцево-судинної смертності. Причому пацієнти краще переносили телмісартан, ніж еналаприл. Переваги телмісартану над лозартаном та ірбесартаном щодо сповільнення погіршення функції нирок підтверджено при порівнянні даних досліджень DETAIL, RENAAL, IRMA-2 (Takagi, 2013; Aranda, 2005; Vogt, 2005).

Серед представників БРА телмісартан виділяється й у розрізі доказової бази. Його органопротекторні властивості, які здебільшого притаманні й іншим БРА, продемонстровані у численних дослідженнях. Проте це єдиний представник БРА, прогностичну ефективність якого було проаналізовано у проспективному прямому порівняльному дослідженні з іАПФ раміприлом у пацієнтів високого ризику. В межах випробування ONTARGET, присвяченого вивченню ефекту телмісартану та раміприлу на прогноз хворих, виявлений практично однаковий вплив на ССЗ і смертність – 16,7 і 16,5% у групах БРА й іАПФ відповідно. Проте телмісартан продемонстрував кращий профіль безпеки – у пацієнтів рідше виникали кашель та ангіоневротичний набряк. Окрім того, поширеність та виникнення нових випадків ГЛШ на тлі приймання телмісартану зменшилися ($p<0,0017$).

Ще переконливішими виявилися результати дослідження, у якому в осіб із хронічною серцевою недостатністю (II-III класу) або фракцією викиду $< 40\%$ на діалізі спостерігали зменшення загальної та серцево-судинної смертності (на 49 і 58% відповідно; $p<0,01$), а також частоти госпіталізації із приводу серцевої недостатності (на 62%; $p<0,0001$) (Verdecchia et al. 2011; Verdecchia et al., 2009; Cice et al., 2001).

Переваги застосування комбінації телмісартану та амлодіпіну

Активний розвиток ринку фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів відповідає потребам часу та надає змогу персоналізованого вибору терапії. Комбінації на основі БРА набувають все ширшого застосування, зважаючи на їхню ефективність та сприятливий профіль переносимості. Особливу увагу привертають комбінації на основі телмісартану.

У цьому контексті варто відзначити появу в Україні першої фіксованої комбінації телмісартану з амлодіпіном. Відомі переваги амлодіпіну – зокрема його довгочасний та стабільний антигіпертензивний ефект, що забезпечується тривалим періодом напіввиведення (35-52 год). За даними F.H. Leenen, навіть через два дні пропуску препарату АТ зберігається на досягнутому рівні. Варто пам'ятати, що стабільний антигіпертензивний ефект амлодіпіну формується поступово – через 5-7 днів застосування. Гіпотензивна дія амлодіпіну зростає зі збільшенням дози і не залежить від приймання та характеру їжі (навіть алкоголь не чинить на неї суттєвого впливу).

Амлодіпін, як, зокрема, інші БКК, має вазодилатувальний вплив. Причому він стосується не тільки периферичних артерій, але й коронарних і ниркових – його ефекти охоплюють практично всі судинні басейни. За механізмом дії амлодіпін є потужним периферичним вазодилататором, який не викликає рефлекторної тахікардії на відміну від попередніх поколінь БКК. У багатьох клінічних дослідженнях продемонстровані його кардіо- та васкулопротекторні можливості.

Крім того, амлодіпін є антиангінальним препаратом, який застосовують для лікування стенокардії, зокрема вазоспастичної. Згідно з результатами випробування CAPRI, у пацієнтів з епізодами ішемії міокарда приймання амлодіпіну сприяло зменшенню кількості нападів стенокардії, вживання нітрогліцерину, а також скороченню частоти епізодів ішемії міокарда та загального часу ішемії за даними дводобового моніторування електрокардіограми. На функцію синусового вузла, атріовентрикулярну провідність амлодіпін не впливає.

Також важливо зазначити, що амлодіпін не чинить негативного впливу на ліпідний та вуглеводний обмін. Він відноситься до метаболічно нейтральних засобів, що надає переваги при використанні у пацієнтів із порушеннями вуглеводного обміну.

Антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації телмісартану й амлодіпіну вивчали в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Twynsta. За результатами, застосування комбінації телмісартану (80 мг) та амлодіпіну (10 мг) протягом восьми тижнів забезпечило виразний антигіпертензивний ефект (Littlejohn et al., 2009):

- відповідь на терапію отримано більш як у 90% хворих;
- контролю САТ досягнуто у 76,5%, а ДАТ – у 85,3% пацієнтів.

Аналогічні дані отримали також Nautel et al. (2012), провівши аналіз впливу на АТ комбінації телмісартану з амлодіпіном порівняно з монотерапією цими препаратами окремо. Зниження САТ/ДАТ під впливом телмісартану й амлодіпіну становило 37/14 та 43/16 мм рт. ст. відповідно, комбінованого лікування – 48/19 мм рт. ст., що достовірно перевищувало ефект монотерапії.

Висока антигіпертензивна ефективність та сприятливий профіль переносимості фіксованої генеричної комбінації препаратів телмісартан + амлодіпін (Телдіпін) були продемонстровані в дослідженні Telmistar у різних категоріях хворих на АГ (з ожирінням, ЦД, нефропатією, ССЗ в анамнезі). Лікування протягом шести місяців сприяло зниженню САТ і ДАТ на 23 та 13,2 мм рт. ст. відповідно і досягненню ефективного контролю АТ у 70 й 90% для САТ і ДАТ відповідно. Важливо зазначити відмінний профіль переносимості – на тлі терапії рівень сечової кислоти, сечовини, креатиніну та основних електролітів (калію, натрію, хлору) не зазнав змін, а в осіб із вихідною гіперурикемією навіть спостерігалось зниження сироваткового вмісту сечової кислоти на 39,4 мкмоль/л.

Окрім того, Телдіпін сприяв поліпшенню вуглеводного та ліпідного метаболізму. Про це свідчить зниження концентрації загального холестерину на 5,7% за рахунок зменшення холестерину ЛПНЩ на 9,2% та глюкози на 11,5%, що, ймовірно, є наслідком стимуляції PPAR-γ-рецепторів (Caprnda et al. 2020).

Таким чином, фіксована комбінація телмісартан/амлодіпін є ефективною та безпечною у пацієнтів з АГ та коморбідними захворюваннями. Поєднання двох препаратів із тривалим періодом напіввиведення при одноразовому прийманні забезпечує стабільний та ефективний контроль АТ протягом доби, знижуючи ранковий приріст АТ. Вкрай важливими є доведена сприятлива переносимість терапії та позитивний вплив комбінації на вуглеводний, ліпідний і пуриновий метаболізм.

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 P450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, 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

Можливості статинотерапії у хворих на COVID-19

Ми не можемо обійтися без надлишкового, але не звертаємо жодної уваги на життєдайне
О. Вайлд «Портрет Доріана Грея»

Незважаючи на загрозу епідеміологічних викликів сьогодення, не варто забувати, що Україна лишається на першому місці у Європі щодо рівня серцево-судинної (СС) смертності, яка сягає 67% від загальної. Середня летальність безпосередньо через COVID-19 становить 1,66-1,76% в Україні та 2,26% у світі. Проте не варто протиставляти ці проблеми, оскільки вони не сумуються, а потенціюють одна одну.

Чи мають статини переваги в осіб із COVID-19 та ССЗ або ризиком СС-подій?

За даними ретроспективного когортного дослідження Zhou et al. (2020), на початку епідемії (у березні 2020 р.) наявність у пацієнтів супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищувала летальність у 21,4 раза (але невірогідно відповідно до багатофакторного аналізу). Більш пізні результати оцінки смертності в основних клініках США та Великої Британії (станом на листопад 2020 р.) засвідчили, що в осіб без серцево-судинних захворювань (ССЗ) частота летальних випадків становила 7,6%, тоді як 13,6% пацієнтів із ССЗ померли від ускладнень коронавірусної хвороби (Wu, McGoogan, 2020).

Ще 1994 р. результати класичного дослідження 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в якому вивчали ефективність препарату групи статинів симвастатину, продемонстрували зниження ризику смертності через ССЗ на 42% та загальної — на 30%. Із того часу статини розглядаються як найефективніші препарати для первинної та вторинної СС-профілактики.

Слід зауважити, що епіграф наведений не випадково. Адже у сучасних реаліях масово продаються вітаміни й метаболіки, неконтрольовано споживаються антибіотики, чого не скажеш про статини, які не лише все ще рідко призначають, але й часто безпідставно відміняють. Тому проблеми із призначенням статинів та дотриманням режиму терапії залишаються вкрай актуальними.

На сьогодні досі бракує чітких клінічних доказів (що зрозуміло) у вигляді спеціально спланованих рандомізованих випробувань стосовно користі статинів у хворих на COVID-19. Але нещодавно опублікований високоякісний метааналіз наявних даних із прискіпливим відбором кожного включеного дослідження був вельми актуальним, тим паче що охоплював когорту із 8990 хворих на COVID-19 (Kow, Hasan, 2020). Об'єднаний аналіз виявив зниження ризику смерті або тяжкого перебігу коронавірусної хвороби при застосуванні статинів на 30%: відносний ризик (ВР) 0,70; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,53-0,94.

Наведені дані ще не означають, що статинами необхідно лікувати COVID-19. Однак результати метааналізу підкріплюють раніше сформоване розуміння важливості статинотерапії для певних категорій пацієнтів. До того ж результати ще одного обсерваційного дослідження продемонстрували зниження ризику смерті від COVID-19 у хворих на цукровий діабет (ЦД), які приймали статини (Saeed et al., 2020).

Чому важливо дотримуватися статинотерапії під час пандемії?

Можна виділити чотири групи причин необхідності дотримання статинотерапії у період пандемії (Kwak et al., 2000; Vandermeer et al.; Copsel et al., 2020; Gupta et al., 2020; Frost et al., 2007):

1. Наявне ССЗ або ЦД. Ці хвороби є найбільш значимими факторами ризику ускладненого перебігу та несприятливих наслідків від COVID-19. Тому хворі, які мають показання для застосування статинів, обов'язково повинні продовжувати їх приймати під час коронавірусної хвороби.

2. Більшість несприятливих СС-ускладнень в осіб із ССЗ та COVID-19 можуть бути попереджені статинами.

3. Вже доступні попередні дані глибоких досліджень та спостережень, починаючи з 2000 р., щодо можливостей статинів впливати на імунну відповідь при респіраторних вірусних інфекціях, включно із SARS-CoV, а також інших тяжких вірусних інфекціях, як-то ВІЛ/СНІД та лихоманка Ебола.

4. Наявні епідеміологічні дані, які свідчать про те, що базисна терапія статинами знижує частоту розвитку вірусних пневмоній.

Додатково потрібно відзначити факт прийнятного профілю безпеки сучасних потужних статинів та наявність на фармринку їхніх якісних генериків (наприклад, препарату **Роксера**), що дозволяє ефективно та раціонально використовувати дуже обмежені ресурси охорони здоров'я під час пандемії.

Розглянемо наведені аргументи докладніше.

ССЗ та ЦД. Дані багатьох випробувань доводять негативний вплив супутнього ССЗ, особливо ІХС, та ЦД на перебіг і наслідки COVID-19. Так, у дослідженні D. Wang et al. (2019) взяли участь 138 тяжкохворих, що були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії з COVID-19. Серед цих пацієнтів 25% мали ССЗ порівняно з 10,8% — у звичайних відділеннях, та ЦД — 22,2 і 5,9% відповідно. В іншому дослідженні з-поміж померлих хворих на коронавірусну хворобу ЦД мали 31% порівняно із 14% серед тих, що вижили. Аналогічно з ІХС: 24 та 1% відповідно (Zhang et al. 2020).

Отримані дані наразі підтверджено у ще більшій когорті з 1099 хворих. Так, 16,2% пацієнтів, у яких спостерігався тяжкий перебіг COVID-19, мали ЦД порівняно з 5,7% в осіб із легким його перебігом; у хворих на ІХС показник становив

5,8 та 1,8% відповідно (Lui et al., 2020). Останні дані чотирьох клінік Нью-Йорка (станом на листопад 2020 р.) свідчать, що серед 2626 хворих у групі, де пацієнти отримували статини (n=33%), зниження ризику 30-денної летальності або потреби у штучній вентиляції легень склало 53%.

Подібні дані було надано Mount Sinai Hospital System щодо результатів лікування 2736 хворих, 36% з яких отримували статини. У групі статинотерапії відзначали суттєво меншу летальність, чітку тенденцію до зниження поліорганної недостатності та інтубації, а також нижчі рівні запальних маркерів і D-димеру порівняно з тими пацієнтами, які не приймали ці препарати.

Статини та інфекційні захворювання. За результатами великого когортного дослідження (n=76 232), доведене зниження ризику смерті від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і грипу в пацієнтів, які отримували статини, порівняно з тими, хто їх не приймав (Young et al., 2009). Аналіз даних госпіталізованих осіб із сезонним грипом (2007-2008 рр., n=3043) показав незначний, але статистично достовірний захисний ефект статинів у зниженні смертності через грип (Sever et al., 2008). У госпіталізованих пацієнтів із пандемічним грипом H1N1 (2009 р., n=1520) також спостерігався невеликий, але клінічно значимий протективний ефект статинів під час захворювання (Brett et al., 2009).

Наразі відсутні спеціальні клінічні дослідження щодо позитивного впливу статинотерапії на перебіг та наслідки вірусної пневмонії. Але багато експертів стверджують, що наявних даних щодо легшого перебігу вірусної пневмонії у хворих, що вже отримували статини, достатньо для надання рекомендації категорії С. Вони базуються на помірному, але вірогідному протективному ефекті статинів і зниженні ризику смерті від ХОЗЛ та грипу у хворих, які отримували статинотерапію порівняно з тими, хто не приймав цих препаратів.

У 2014 р. під час епідемії лихоманки Ебола в Африці була спроба лікування статинами, зокрема генеричним розувастином. Статини у комбінації з блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) отримували 100 пацієнтів із лихоманкою Ебола у вогнищ епідемії в Сьєрра-Леоне, після чого лікарі відмічали значне покращення їхнього стану. Незважаючи на те що контрольованого дослідження не проводилося, дані були опубліковані як клінічні спостереження (Fedson et al., 2015).

На сьогодні на тлі пандемії COVID-19 все більшу увагу стала привертати імунологічна протидія впливу вірусу SARS-CoV2 не лише за допомогою специфічних імуноотропних препаратів спрямованої дії (як-то тоцилізумаб, довенні імуніглобуліни тощо), але й усіх можливих ліків. Чи є підстави вважати такими і статини?

Так, підстави є. Ще 2000 р. група імунологів S.S. Kwak et al. із Базельського інституту (Швейцарія) виявила, що статини як клас впливають на інтенсивність експресії молекул ГКС II типу і прямо залучені в активацію Т-лімфоцитів. Також вони є своєрідними супресорами-модуляторами клітинної імунної відповіді, але саме за умов її активації вірусами або антигенами трансплантату. За цим же механізмом відбувається активація ендотеліальних клітин та макрофагів.

Таким чином, ці особливості статинів наразі можуть бути використані як зменшення гіперактивності імунної відповіді на SARS-CoV-2, а також подолання запальних автоімунних розладів (наприклад синдрому Кавасакі, про що вже доповіли британські лікарі).

Нещодавно S. Copsel et al. (2020) продемонстрували вплив статинів на регуляторну субпопуляцію Т-лімфоцитів (T-reg), активність яких є необхідною для запобігання розвитку автоімунних захворювань та сприяє протизапальному потенціалу тканинного середовища. Не останню роль відіграє ефект статинів щодо класичного шляху активації гуморальної відповіді через нуклеарний фактор транскрипції NF-κB і, певною мірою, цитокінового шторму із пригніченням експресії гена мієлоїдного диференціювання первинної відповіді (MYD88). Останній суттєво активується при впливі вірусу SARS-CoV-2 із продукцією великої кількості інтерлейкіну-1 та розвитком подальшого нерегульованого системного запалення.

Особливо значущим є той факт, що вплив статинів на перелічені механізми відбувається за умов їхньої активації, без пригнічення за відсутності подразників, тобто є імуномодулювальним.

Слід звернути увагу також на додаткові механізми, а саме безпосередній вплив на основну протеазу вірусу SARS-CoV-2 — Мрго, що відіграє ключову роль в опосередкуванні реплікації та транскрипції вірусів. Деякі статини демонструють навіть більше пригнічення Мрго, ніж інгібітори протеаз, що є можливим механізмом дії статинів стосовно інгібування реплікації вірусу (Reiner et al., 2020).

Є ще один дуже важливий механізм впливу, максимально виражений у розувастиному, — це протидія утворенню тромболокоцитарних агрегатів і роз'єднання тим самим процесів запалення та тромбоутворення, що є дійсно критичним

для перебігу і наслідків COVID-19. Дані механізми антитромботичного впливу розувастину стали відомі не так давно (Sexton et al., 2015, 2019). Але клінічні підтвердження були отримані значно раніше — у випробуванні JUPITER (2004) та найбільшому метааналізі Kunutsor et al. (2017), який включав 13 когортних досліджень із загальною за участю 3 148 259 хворих та 21 плацебо-контрольоване із 118 464 пацієнтами, в яких спостерігалось зниження венозного тромбоемболізму до 25% із максимальним впливом розувастину до 43%.

При цьому найбільші американські бази даних хворих на COVID-19 з ураженням печінки та гіперферментемією не виключають призначення статинів у гострому періоді, якщо немає підвищення рівня трансаміназ більш ніж утричі від норми. З цих міркувань найбезпечнішим є призначення розувастину, оскільки він демонструє мінімальний метаболізм у печінці та низький ризик взаємодії з іншими ліками. Може здатися незрозумілим, чому в протокол лікування COVID-19 Університету Західної Вірджинії від 28.09.2020 і МОЗ України потрапив аторвастатин. Це пояснюється максимальною кількістю хворих саме на аторвастатині у США. Але варто звернути увагу, що у протоколах лікування рекомендоване застосування статинів у середніх або високих дозах. Це, знову ж таки, свідчить на користь розувастину, якісний генерик якого ми маємо у вигляді препарату **Роксера** з максимально широким діапазоном дозувань.

Терапевтичні підходи щодо застосування статинів

Відповідно до наведених вище даних можна сформувати наступні підходи до статинотерапії в період пандемії:

1. Рекомендовано призначати статини всім пацієнтам, що потребують лікування даною групою препаратів та, особливо, мають високий ризик несприятливого перебігу COVID-19.

2. Бажано призначати статини із клінічно підтвердженою ефективністю та безпекою. Прикладом може слугувати препарат **Роксера**, ефективність та безпека якого доведені у клінічних дослідженнях за участю більш ніж 13 тис. пацієнтів із 8 країн. Зокрема, у міжнародному дослідженні ROSU-PATH було продемонстровано ефективність та високу безпеку не лише стандартних режимів дозування, але й додаткових доз 15 та 30 мг (Smrekar, 2015).

3. Рекомендувати негайно відновити приймання статинів для пацієнтів, що припинили лікування.

На сьогодні дуже важливими залишаються суто практичні запитання, пов'язані з особливостями епідеміологічної ситуації: зазвичай пацієнти із ССЗ або високою імовірністю їхнього розвитку не мають можливості зробити ліпідограму.

Як розрахувати СС-ризик та яку дозу статину застосовувати у таких умовах?

Не пропагуючи призначення статинів за відсутності ліпідограми, але з огляду на високі ризики, що має наслідком відсутність або припинення статинотерапії у період пандемії та локдауну, можна рекомендувати наступний підхід:

- для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надмірною вагою (але без СС-ускладнень) буде достатнім застосування **Роксери** у дозі 10 мг;

- для осіб груп високого та дуже високого СС-ризiku, куди відноситься більшість пацієнтів із ЦД, у рекомендаціях вказано на необхідність зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротейнів низької щільності (ЛПНЩ) на $\geq 50\%$; мінімальна доза **Роксери** в цих хворих має становити 15 мг;

- для пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС доцільно використовувати не менш ніж 20 мг **Роксери**.

- пацієнти після перенесеного інфаркту або інсульту, коронарної реваскуляризації повинні отримувати високоінтенсивну статинотерапію: 30-40 мг розувастину; але слід пам'ятати, що за першої можливості слід отримати дані ліпідограми та скорегувати дозу препарату відповідно до рівнів ліпідів із метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Чи варто призначати статинотерапію, якщо хворий вже переніс COVID-19?

Якщо пацієнт вже перебуває у періоді реконвалесценції після COVID-19, слід брати до уваги наступне:

- ССЗ та фактори СС-ризiku нікуди не поділися, а компенсаторні механізми виснажилися;
- зберігається тривалий прозапальний і протромботичний «шлейф».

Тому призначення статинотерапії за наявності відповідних показань або її відновлення у разі припинення з підходами до дозування, що зазначені вище, є вкрай необхідним.

Висновки

Таким чином, дуже важливо продовжувати статинотерапію, якщо хворий вже її отримує. За наявності показань слід призначити статини якомога раніше. У гострому періоді доцільно застосовувати середні, а краще високі дози статинів, що становлять 40-80 мг для аторвастатину і 30-40 мг для розувастатину. Якщо існує ризик взаємодії з іншими ліками, навіть за умов попередньої терапії аторвастатином, потрібно не припиняти лікування, а розглянути можливість переходу на розувастатин.

Діагностика та лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів в амбулаторній практиці

Ми продовжуємо знайомити читачів із практичними настановами найкращих медичних центрів світу. Представляємо огляд оновлених рекомендацій з есенціальної гіпертензії 2019 року від колективу медичної школи Мічиганського державного університету (м. Енн-Арбор, штат Мічиган, США).

Діагностика артеріальної гіпертензії Вимірювання артеріального тиску

Офісні обчислення артеріального тиску (АТ) слід проводити у спокійному оточенні, після 5-хвилинного відпочинку пацієнта, у положенні сидячи, з опорою ніг на підлогу, а рук — на стіл на рівні серця. Перше вимірювання потрібно виконувати на обох руках, і якщо АТ однаковий, вибір руки надалі не має значення. Проте бажано все ж фіксувати показники на одній руці, що забезпечить вищу достовірність результатів. Упродовж 30 хвилин до вимірювання пацієнти не повинні курити, вживати кофеїн та робити фізичні вправи. Хворих слід інформувати про результати обчислення, їхнє значення та план наступного спостереження. Автоматизоване офісне вимірювання АТ має переваги над неавтоматизованим. Підвищення АТ при офісному обчисленні має бути підтверджене домашнім. Оцінку серцево-судинного (СС) ризику краще проводити за середнім показником АТ, визначеним відповідно до результатів, отриманих під час кількох візитів.

Частота повторних вимірювань АТ залежить від початкового рівня АТ та ступеня артеріальної гіпертензії (АГ). Якщо при першому вимірюванні АТ нормальний (<120/80 мм рт. ст.), надалі потрібно вимірювати АТ принаймні один раз на рік (думка експертів). Краще фіксувати АТ на кожному візиті. Якщо початковий рівень АТ відповідає прегіпертензії (120-139/80-89 мм рт. ст.), слід вимірювати АТ кожні шість місяців. Якщо АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., варто обстежити пацієнта для виявлення зворотних причин АГ, які можна усунути (табл. 1). Аортальна регургітація може зумовити розвиток ізольованої систолічної АГ.

Класифікація АГ та план ведення пацієнта

Національні та міжнародні рекомендації по-різному визначають АГ. Актуальною залишається класифікація, надана у 7-й доповіді Об'єднаного національного комітету з попередження, розпізнання, оцінки й лікування підвищеного АТ США (JNC-7) (табл. 2), поки не буде досягнуто нового експертного консенсусу. Згідно з настановою Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2017), АГ визначено як АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. Проте, відповідно до канадських рекомендацій 2018 р., а також документа Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства гіпертензії (ESH), АГ встановлюють, якщо АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. за даними офісного вимірювання. В усіх настановах наголошено на значущості зростання АТ $\geq 130/80$ мм рт. ст. в осіб із підвищеним СС-ризиком.

Моніторування АТ у домашніх умовах можна проводити двома способами:

1. Домашній моніторинг АТ (ДМАТ) — пацієнт або особа, що доглядає за ним, записують параметри АТ, зафіксовані домашнім тонометром. Цей спосіб

потребує певної обізнаності та навчання правильній техніці вимірювання. Перевагу слід надавати тонометрам із плечовою манжетою, оскільки реєстрування показників на зап'ясті та пальцях дають недостовірні результати. В умовах клініки варто переконатися у правильності техніки вимірювання та перевірити калібрування домашнього тонометра, якщо результати моніторування АТ вдома пласкуються брати за основу при прийнятті терапевтичних рішень.

2. Амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) — автоматизовані вимірювання АТ поза клінікою за допомогою спеціального приладу для носіння протягом певного періоду часу (зазвичай 24 год). Це вартісний, але надійний спосіб отримання інформації про АТ пацієнта. Результати АМАТ на додачу до офісних вимірювань допомагають точніше визначити СС-ризик.

ДМАТ і АМАТ допомагають виявляти пацієнтів, у яких АТ, виміряний на візитах до клініки, відрізняється від такого за її межами. Також ці методи здатні виявляти випадки резистентної АГ.

АГ білого халата (синдром «білого халата») визначається як підвищений АТ під час візитів до лікарні при нормальних значеннях поза її межами. Цей стан досить поширений (понад 20% пацієнтів із підвищеним АТ) і може призводити до призначення хибного лікування, якщо не буде розпізнаний. Показники ДМАТ і АМАТ можуть допомагати у виявленні такої АГ.

Маскована АГ визначається як підвищений АТ у домашніх умовах при нормальних значеннях на візитах до клініки. Цей стан майже так само поширений, як АГ білого халата. Пацієнти можуть мати гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ) або ж ураження інших органів-мішеней незважаючи на наявні нормальні показники офісного АТ. Як ДМАТ, так і АМАТ нерідко допомагають у виявленні маскованої АГ, після чого може бути проведено інтенсифікацію терапії для покращення СС-прогнозу.

Лабораторні тести та діагностичні процедури при первинному зверненні

Пацієнтам із вірогідно есенціальною гіпертензією до початку терапії слід призначити діагностичні тести/аналізи та виміряти показники, як-то:

- електрокардіографія (ЕКГ);
- рівень глюкози у крові;
- вміст креатиніну;
- рівень кальцію;
- рівень калію;
- аналіз на гематокрит;
- ліпідна панель;
- загальний аналіз сечі.

Скринінг на цукровий діабет (ЦД) має особливе значення.

Вторинну або ускладнену АГ слід запідозрити за відсутності відповіді на звичайні заходи зниження АТ, якщо раніше контрольована АГ стала неконтрольованою, а також коли спостерігаються раптові підвищення АТ, зловідповідна АГ.

Табл. 1. Можливі зворотні причини підвищення АТ

Медикаменти	Заборонені засоби	Фактори способу життя	Харчування	Пов'язані стани
НПЗП* Оральні контрацептиви Глюкокортикостероїди або мінералокортикостероїди Препарати для пригнічення апетиту Антидепресанти Інгібітори моноаміноксидази Циклоспорин Еритропоетин	Кокаїн Амфетаміни Анаболічні стероїди	Алкоголь Низька фізична активність	Підвищене споживання солі (особливо в похилому віці та серед чорношкірих осіб)	Апное уві сні

Примітка: * Нестероїдні протизапальні препарати, можлива взаємодія з антигіпертензивними засобами.

Табл. 2. Класифікація офісних показників АТ відповідно до JNC-7

Категорія	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Нормальний	<120	та <80
Прегіпертензія	120-139	або 80-89
АГ		
1-го ступеня	140-159	або 90-99
2-го ступеня	≥ 160	або ≥ 100

Табл. 3. Визначення ризику розвитку ССЗ за наявністю уражень органів-мішеней

Встановлені діагнози	Інші фактори ризику
Гіпертрофія ЛШ Хронічна серцева недостатність Стенокардія Інсульт або транзиторна ішемічна атака Хронічна хвороба нирок (включає мікроальбумінурію або протеїнурію) Захворювання периферичних артерій Ретинопатія	Куріння Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м ²) Малорухливий спосіб життя Дисліпідемія ЦД Розрахункова ШКФ <60 мл/хв Вік (чоловіки >55 років, жінки >65 років) Передчасна смерть родичів від СС-причин (чоловіків до 55 років, жінок до 65 років)
В анамнезі	
Інфаркт міокарда Аортокоронарне шунтування Коронарентрикулографія Транзиторна ішемічна атака	

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла, ШКФ — швидкість клубочкової фільтрації.

У разі підозри на вторинну та/або ускладнену АГ варто розглянути інші діагностичні тести та/або направлення для отримання спеціалізованої допомоги.

Можливі причини вторинної та/або ускладненої АГ:

- хронічне чи гостре захворювання нирок;
- реноваскулярна гіпертензія;
- апное уві сні;
- первинний альдостеронізм;
- коарктація аорти;
- постійна терапія кортикостероїдами, синдром Кушинга;
- феохромоцитома.
- захворювання щитоподібної або парашитоподібних залоз.

Ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з АГ визначається не лише рівнем АТ, але й наявністю уражень органів-мішеней (табл. 3).

Лікування АГ

Цільові значення АТ визначають залежно від виявленої сукупності факторів ризику. Для пацієнтів без атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ), тих, що мають розрахунковий 10-річний ризик АСССЗ <10%, а також осіб без хронічної хвороби нирок (ХХН) метою лікування є рівень систолічного АТ (САТ) <140 мм рт. ст., діастолічного АТ (ДАТ) <90 мм рт. ст.

Ризик АСССЗ обчислюють за допомогою калькулятора АСС/АНА. Для пацієнтів з АСССЗ, тих, що мають розрахунковий 10-річний ризик АСССЗ $\geq 10\%$ або ХХН, цільовий АТ становить <130/80 мм рт. ст., якщо відсутня імовірність розвитку гіпотензії (немає ортостатичної гіпотензії, серцевої недостатності, вік не старечий). Варто розглядати цільовий АТ <140/90 мм рт. ст., коли наявні фактори ризику гіпотензії. Хворих на ХХН стадій 3В-5 слід обстежувати частіше через підвищену вірогідність появи гіперкаліємії.

Дані клінічних досліджень, розглянуті у JNC-7, підтримують зниження САТ до <140 мм рт. ст. та ДАТ до <90 мм рт. ст. Цю рекомендацію було підтверджено групою експертів 8-го Об'єднаного національного комітету для вікових груп до 60 років. Згідно з JNC-8, у пацієнтів ≥ 60 років рекомендовано знижувати САТ до <150 мм рт. ст., ДАТ до <90 мм рт. ст. У настанові АСС/АНА (2017) йдеться про доцільність зниження САТ і ДАТ до <130 та <80 мм рт. ст. відповідно на підставі нових результатів, отриманих у дослідженні SPRINT. Було показано, що пацієнти з підвищеним АТ і ризиком АСССЗ отримують додаткове покращення клінічного прогнозу при агресивнішому лікуванні АГ, зокрема, більшому зниженні САТ.

У настановах поза межами США, як-то канадські та європейські (ESC/ESH, 2018), вказано цільовий САТ <140 мм рт. ст. і ДАТ <90 мм рт. ст. для дорослих без ризику, а також САТ і ДАТ <130 та <80 мм рт. ст. відповідно — за наявності ризику. В усіх рекомендаціях наголошено на необхідності точних автоматизованих вимірювань офісного офісного або домашнього АТ.

Стійке зниження САТ на 10 мм рт. ст. або ДАТ на 5-6 мм рт. ст. у пацієнтів з АГ скорочує вірогідність розвитку інсульту на 35-40%, а ішемічної хвороби серця (ІХС) – на 20-25%.

В осіб із ЦД цілі зниження АТ вивчали у кількох рандомізованих дослідженнях, зокрема ACCORD. У випробуванні SPRINT не включали хворих на ЦД. У цієї категорії пацієнтів доцільним визнане зниження ДАТ до 90, а також 80 мм рт. ст. Необхідно слідкувати, щоб ДАТ був не нижчим за 70 мм рт. ст., оскільки такі показники асоціюються з підвищеним ризиком смерті.

Вибір терапії

Зміни способу життя рекомендовані всім пацієнтам із підвищеним АТ. До них належать: нормалізація маси тіла, обмеження вживання алкоголю та солі до 2,4 г/день, підтримання адекватного рівня фізичних навантажень, відмова від куріння. Інші дієтичні чинники також мають значення. Споживання продуктів, багатих на кальцій, може зумовлювати дуже незначне зниження АТ (САТ -1,27; ДАТ -0,24 мм рт. ст.). Немає даних стосовно ефекту магнію на рівень АТ. Харчові жири не впливають на АТ. Ситуативне вживання кофеїну може підвищувати АТ, проте якщо робити це часто, ефект зазвичай нівелюється звиканням. Дотримання раціону харчування з низьким вмістом натрію та насичених жирів, що збагачений овочами, фруктами та молочними продуктами низької жирності, сприяє зниженню АТ (дієта DASH).

Потреба в медикаментозній терапії визначається ступенем тяжкості АГ та іншими факторами ризику. Пацієнтам із гіпертензією, але без чинників ризику чи уражень органів-мішеней слід надавати рекомендації щодо корекції способу життя. Особам з АГ 1-го ступеня та без факторів ризику можна рекомендувати пробну модифікацію способу життя протягом 12 місяців. Проте у світлі доказів користі від раннього зниження АТ до цільових рівнів більшість експертів наголошують вже при АГ 1-го ступеня призначати медикаментозну терапію разом із корекцією способу життя. Згодом, після досягнення цільового рівня АТ, можна спробувати знизити дозу або відмінити препарати, якщо модифікація способу життя виявилася успішною.

Пацієнти з АГ 2-го ступеня, що мають ЦД або ураження органів-мішеней, повинні отримувати медикаментозну терапію разом із корекцією способу життя. Початкова комбінація тіазидного діуретика з іншим антигіпертензивним засобом є раціональною. Хворі, які недостатньо відповідали на попередню терапію або демонструють знижений комплаєнс, можуть отримати переваги від початкової сумісної терапії.

Вибір препаратів. За даними численних рандомізованих контрольованих досліджень, тіазидні діуретики у середніх/високих дозах (наприклад, хлорталідон по 25 мг/добу) так само ефективні, як і препарати інших класів, щодо зниження ризику СС-подій і мають переваги у профілактиці інсульту та хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Більшість пацієнтів потребуватимуть призначення ≥2 ліків для досягнення контролю, і з них лише у невеликої частки спостерігатиметься непереносимість тіазидних діуретиків.

Вибір додаткового або альтернативного препарату має бути індивідуальним для досягнення цільового АТ з огляду на наступні вимоги:

- приймання препаратів один раз на день;
- зниження ризику СС-ускладнень, продемонстроване у клінічних дослідженнях;
- вибір з огляду на лікування супутніх станів;
- потенційно менший тягар побічних ефектів з урахуванням коморбідних станів та способу життя;
- прийнятна вартість лікування;
- фіксовані комбінації можуть бути фармакоекономічно вигідними і покращувати комплаєнс.

Всі лікарські засоби, що належать до одного класу, мають схожі фізіологічні ефекти. Виключенням є блокатори кальцієвих каналів (БКК) та β-блокатори, серед яких виділяють підкласи з відмінними фізіологічними ефектами. Якщо монотерапія неефективна у досягненні цільового АТ, слід додати другий препарат або замінити на такий іншого класу з фізіологічними ефектами, що різняться. Поєднання ліків, які належать до одного класу, не є раціональним.

Згідно з результатами рандомізованих контрольованих досліджень, діуретики, β-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)

та дигідропіридинові БКК тривалої дії виявили здатність зменшувати захворюваність та смертність, пов'язані з СС-подіями. У великому багатоцентровому рандомізованому випробуванні ALLHAT проводили пряме зіставлення старих і нових антигіпертензивних засобів у профілактиці захворюваності та смертності через ССЗ. Дослідники порівнювали початкові режими терапії з використанням тіазидних діуретиків, іПФ, БКК тривалої дії та α-блокатора. Бета-блокатори і препарати центральної дії застосовували як другу лінію лікування; майже три чверті пацієнтів потребували призначення двох або більше ліків.

Бета-блокатори використовували для підсилення терапії найчастіше. Гілку дослідження із призначенням α-блокатора зупинили достроково через значні побічні ефекти. Всі інші ліки показали зіставну ефективність за первинною кінцевою точкою (здатністю попереджати коронарні події). Тіазидний діуретик (хлорталідон) у середніх та високих дозах виявив перевагу за вторинними критеріями ефективності (інсульт і ХСН). Ці результати відтворювалися в усіх вікових групах і клінічних підгрупах, зокрема у пацієнтів із ЦД, ІХС та гіперліпідемією.

Наявність інших факторів ризику, супутніх захворювань та профілі побічних ефектів можуть впливати на вибір засобів для первинної терапії. Для початку лікування однаковою мірою підходять іАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та БКК. Не слід надавати перевагу β-блокаторам у межах початкової терапії в пацієнтів похилого віку, якщо немає інших підстав для їхнього призначення, таких як ішемічна хвороба серця або ХСН (табл. 4). У нещодавніх метааналізах виявлено, що β-блокатори можуть бути менш ефективними у профілактиці інсульту порівняно з іншими класами антигіпертензивних засобів.

Немає чітких рекомендацій стосовно вибору певних лікарських комбінацій на підставі даних про користь щодо поліпшення клінічного прогнозу (наприклад, іАПФ/БКК чи іАПФ/діуретик). Масштабні, добре сплановані дослідження, як-то ACCOMPLISH, де порівнювали сумісне застосування беназеприлу/амлодипіну та беназеприлу/гідрохлоротіазиду, а також ACCELERATE – аліскірен та амлодипін проти монотерапії кожним із компонентів, дозволяють припустити, що комбінація блокатора ренін-ангіотензинової системи та БКК може мати переваги над іншими комбінаціями і режимами монотерапії. Спільне використання іАПФ/БРА, іАПФ / прямого інгібітора реніну та БРА / прямого інгібітора реніну не рекомендоване при веденні пацієнтів з АГ.

Моніторингування АТ

У дослідженнях не визначено оптимального методу контролю за досягненням цілей антигіпертензивної терапії. Тому наступні рекомендації відображають консенсусну думку робочої групи.

Вимірювання АТ. Усіх пацієнтів, в яких встановлено діагноз АГ, слід навчати домашньому моніторингування АТ. Хворим варто рекомендувати придбати електронний тонометр для самостійних вимірювань із манжетою належного розміру. Автоматичні (самонадувні) та напівавтоматичні електронні пристрої однаково ефективні. Напівавтоматичні коштують дешевше, але складніші у використанні.

Закінчення на наст. стор.

Табл. 4. Вибір антигіпертензивних засобів з огляду на супутні стани			
Супутні стани	Препарати, що мають переваги	Препарати з відносними протипоказаннями	Коментарі
ССЗ			
Стенокардія	β-блокатор, іАПФ при дисфункції ЛШ		БКК короткочасної дії мають відносні протипоказання при всіх формах ІХС
ІМ в анамнезі	β-блокатор, іАПФ		
ХСН із систолічною дисфункцією	β-блокатор, іАПФ, БРА за непереносимості іАПФ, антагоністи альдостерону	Недигідропіридинові БКК, α-блокатори	Гідралазин та нітрати за непереносимості іАПФ і БРА; β-блокатори слід починати з мінімальних доз, повільно титруючи вгору
Гіпертрофічна кардіоміопатія	β-блокатори, недигідропіридинові БКК	Діуретики, іАПФ, БРА, α-блокатори, дигідропіридинові БКК	
Тахікардія надшлунчкова	β-блокатори, недигідропіридинові БКК		
Брадикардія / серцеві блокади		β-блокатори, недигідропіридинові БКК, α ₂ -агоністи	
Аортальна / мітральна регургітація	іАПФ, дигідропіридинові БКК, БРА за непереносимості іАПФ		
Метаболічні стани			
ЦД	іАПФ, БРА		Сумніви стосовно того, що тіазидні діуретики і β-блокатори можуть погіршувати контроль глікемії, а β-блокатори – маскувати гіпоглікемію не мають клінічного значення
Подагра	Лосартан має урикозуричні властивості		Гіперурикемія, викликана діуретиками, не потребує лікування, якщо немає ознак подагри та каменів у нирках. Навіть за наявності таких ознак застосування діуретиків можна починати за умови контрольованої урикемії <6 мг/дл на тлі терапії алопуринолом
Ниркові захворювання			
ХХН	іАПФ, БРА за непереносимості іАПФ	Дигідропіридинові БКК	Слід уникати калійзберігальних препаратів через ризик гіперкаліємії. Петльові діуретики мають перевагу, якщо креатинін >2,5 (ШКФ <30 мл/хв)
Проблеми з сечостатевою системою			
Імпотенція	іАПФ (БРА за непереносимості іАПФ), дигідропіридинові БКК		
Двобічний стеноз ниркової артерії	β-блокатори, дигідропіридинові БКК	іАПФ та БРА	
Легеневі хвороби			
Гіперреактивність дихальних шляхів			Лікування β-блокаторами слід починати з мінімальних доз, повільно титруючи вгору
Мозкові хвороби			
Головний біль (судинний)	β-блокатори, недигідропіридинові БКК		Верапаміл (але не дилтіазем) може бути корисним при кластерному головному болю і меншою мірою – при мігрені
Вагітність			
	Метилдопа, β-блокатори (крім атенололу і пропранололу), БКК, лобеталол, гідралазин	Атенолол, пропранолол, іАПФ та БРА	іАПФ та БРА абсолютно протипоказані

Початок на стор. 22

Пацієнтів слід проінструктувати фіксувати АТ щоденно, щонайменше двічі — одразу після пробудження та перед вечерею (можна додатково вимірювати і в інший час) до досягнення цільового рівня АТ на тлі терапії. Після стабілізації контролю АТ достатньо вимірювати АТ щомісяця. Показники слід записувати в щоденник і надавати лікареві. Пристрої, що вимірюють АТ на зап'ясті та пальцях, не варто використовувати для моніторингу.

Прегіпертензія. Повторні вимірювання АТ слід виконувати принаймні щорічно.

АГ 1-го ступеня. Після призначення антигіпертензивної терапії більшість пацієнтів потребують її корекції під час щомісячних візитів або частіше, доки не буде досягнуто цільового рівня АТ. Антигіпертензивний ефект препаратів зазвичай стабілізується протягом перших двох тижнів. На кожному візиті слід вимірювати АТ, проводити оцінку побічних ефектів, прихильності хворого до терапії, нових уражень органів-мішеней, якщо вони з'являються.

Якщо протягом 1-3 місяців АТ не знижується до цільового рівня:

1. Слід переконатися, що пацієнт виконує призначення.
2. Потрібно перевірити, чи є доза препарату достатньою.
3. Варто переконатися у відсутності зворотних причин АГ (табл. 1).
4. Необхідно додати другий препарат з іншого класу.

Після досягнення стійкого цільового рівня АТ наступні візити для спостереження можна планувати з інтервалом

3-6 місяців. Принаймні щорічно слід визначати сироваткові рівні калію та креатиніну. Також може бути корисним аналіз на мікроальбумінурію.

АГ 2-го ступеня. Рекомендації зі спостереження загалом ті самі, що для осіб з АГ 1-го ступеня. Проте може виникати потреба у частіших візитах для корекції медикаментозної терапії, поки не буде досягнуто контролю над АТ.

Додаткові коментарі. Більшість пацієнтів потребуватимуть призначення двох або більше препаратів для досягнення мети. Комбінації ліків із фіксованими дозами можуть спростувати режим терапії та сприяти прихильності, але генеричні засоби поодиночі зазвичай дешевші. Якщо АТ не піддається контролю після кількох спроб оптимізації лікування або призначення комбінацій трьох та більше препаратів, слід направити пацієнта для отримання спеціалізованої медичної допомоги (до фахівця з АГ). Непереносимість лікарських засобів може бути ознакою неналежної терапії через виразний ефект «білого халата». В таких випадках цінну інформацію можна отримати при проведенні амбулаторного або домашнього моніторингу АТ.

Резистентна АГ визначається як недодержання цільового АТ у пацієнтів, що прихильні до лікування і приймають належно підібрані комбінації з трьох препаратів у повних дозах, одним з яких є діуретик.

Після виключення альтернативних причин АГ слід переглянути терапію і спробувати визначити причину недодержання цільового АТ. Особливої уваги потребує вибір типу та режиму приймання діуретиків з огляду на функцію нирок.

Так, тіазидні діуретики втрачають свій ефект при зниженні ШКФ до рівня <30 мл/хв. У складних випадках слід направити пацієнта на консультацію до спеціаліста з АГ.

Особливі категорії пацієнтів

АГ у вагітних. Вагітні з неускладненою АГ 1-го ступеня зазвичай не потребують лікування, якщо в них низький розрахунковий СС-ризик, нормальна функція нирок і немає уражень інших органів-мішеней. За цими жінками слід уважно спостерігати протягом вагітності. Прееклампсія або інші види АГ, пов'язані з вагітністю, слід лікувати у фахівця, обізнаного з такими станами. Якщо жінка з АГ, що потребує лікування, планує вагітність, вона має приймати антигіпертензивні препарати протягом 3-6 місяців до зачаття.

Для терапії АГ під час вагітності рекомендовані наступні препарати (в порядку переваги):

1. Метилдопа — препарат із найбільшим досвідом застосування. Слабкими сторонами є часті побічні ефекти та необхідність приймання кілька разів на день.
2. Бета-блокатор із/без діуретика (варто уникати застосування атенололу, який може викликати затримку внутрішньоутробного росту плода) — відносно популярні й часто використовуються як препарати першої лінії.
3. Лабеталол.
4. БКК.

Діуретики також є прийнятними лікарськими засобами. При вагітності проти показані іАПФ, БРА та інгібітори реніну.

Продовження скринінгу на ЦД. Такі терапевтичні заходи рекомендовані при вперше виявленому підвищенні

АТ >135/80 мм рт. ст. Для пацієнтів з АГ оптимальний інтервал скринінгу не встановлений. Американська діабетична асоціація (ADA), спираючись на думку експертів, рекомендує проводити скринінг на ЦД з інтервалами три роки.

Пацієнти похилого віку. Користь від лікування АГ у старшій віковій категорії добре обґрунтована. В дослідженні HYVET підтверджене суттєве зниження СС-ризiku та смертності внаслідок терапії АГ у пацієнтів після 80 років при досягненні цільового рівня 150/80 мм рт. ст. Від наступного зниження АТ <150 мм рт. ст. чітких переваг не встановлено. Зменшення ДАТ <65 мм рт. ст. теоретично підвищує ризик. Не визначено відносного ризику зниження САТ <150 мм рт. ст., якщо така терапія також впливає на зменшення ДАТ до значень <65 мм рт. ст.

Ортостатичне падіння АТ є поширеною проблемою в похилому віці. Для виявлення ортостатичної АГ у літніх осіб, які отримують антигіпертензивну терапію, слід вимірювати АТ у положенні лежачи і стоячи. Вибір препаратів для лікування АГ у даній когорти хворих проводять за тими самими принципами, що і в решті вікових груп. Застосування β-блокаторів слід уникати, якщо немає переконливих показань окрім АГ, таких як ІХС або ХСН. У похилому віці рекомендовано починати терапію з нижчих доз і повільніше їх титрувати.

Підготував **Сергій Романюк**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.med.umich.edu

Анкета читателя

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?

Порівняльний аналіз безпеки тікагрелору та клопідогрелю у пацієнтів із гострим коронарним синдромом після черезшкірного коронарного втручання

На сьогодні черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є однією з найчастіше виконуваних інтервенційних процедур у медицині. Відповідно до чинних рекомендацій, пацієнтам із гострим коронарним синдромом (ГКС) після ЧКВ необхідно призначати терапію інгібітором рецепторів P2Y₁₂. R.D. Turgeon et al. провели дослідження, в якому порівнювали ризик великих несприятливих кардіальних подій (МАСЕ), виникнення великих кровотеч та задишки при застосуванні клопідогрелю та тікагрелору в пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ, а також оцінювали зв'язок між прихильністю до лікування та МАСЕ. Отримані результати опубліковані у виданні JAMA Internal Medicine (2020; 180 (3): 420-428).

Відповідно до наявних рекомендацій, тікагрелор має переваги над клопідогрелем як компонент подвійної антитромбоцитарної терапії з ацетилсаліциловою кислотою в осіб із ГКС незалежно від інвазивного лікування (Mehta et al., 2018; Levine et al., 2016). Цей висновок насамперед базується на результатах дослідження PLATO, в якому в пацієнтів із ГКС, які отримували тікагрелор, відносний ризик МАСЕ знижувався на 16% та смертності за будь-яких причин — на 22% порівняно з тими, хто приймав клопідогрель (Wallentin et al., 2009). Однак при цьому застосування тікагрелору супроводжувалося зростанням відносного ризику великих кровотеч на 19%, не асоційованих з аортокоронарним шунтуванням (АКШ), а також легкої й тимчасової задишки на 84%.

У цьому контексті R.D. Turgeon et al. (2020) вирішили виконати дослідження, основною метою якого було порівняти зв'язок клопідогрелю та тікагрелору з імовірністю розвитку МАСЕ у пацієнтів із ГКС, що перенесли ЧКВ. Вторинні цілі включали оцінку безпеки тікагрелору порівняно з клопідогрелем, а також кореляцію між прихильністю до лікування, резистентністю та МАСЕ.

Матеріали й методи дослідження Вибірка пацієнтів

Популяційне когортне дослідження включало 13 897 канадських пацієнтів із ГКС віком >18 років, які перенесли ЧКВ та були виписані з лікарні з квітня 2012 по березень 2016 рр. При цьому їм було призначено клопідогрель або тікагрелор упродовж 31-го дня після перенесеної процедури, з подальшим спостереженням до одного року. Середній вік учасників був 61 рік, 24,7% — жінки, 44,3% мали інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. Аналіз даних розпочався у квітні 2018 р. та включав оцінку базових клінічних характеристик хворих, зокрема для виявлення фібриляції передсердь в анамнезі відповідно до міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), процедур, проведених на коронарних артеріях, впливу інгібіторів рецепторів P2Y₁₂ та інших ліків, що відпускалися за рецептом, а також інформацію про госпіталізації, клінічні наслідки тощо.

Вплив терапії

Було проаналізовано три показники впливу терапії: прихильність, резистентність до лікування та переключення на інший препарат. Передбачувана тривалість застосування інгібітора рецепторів P2Y₁₂ становила 12 місяців відповідно до рекомендацій. При оцінці комплаєнсу брали до уваги прихильність при повторному використанні ліків (MRA) (Hess et al., 2006; Andrade et al., 2006). Пацієнти із MRA ≥80% визначалися як прихильні до терапії (Wallentin et al., 2009; Rasmussen et al., 2007). Учасники були класифіковані як резистентні протягом року після

індексної події, якщо мали інтервали між виконанням призначень (виписаними рецептами) щодо інгібітора P2Y₁₂-рецепторів менші, ніж один день плюс період відстрочення 15 днів. Переключення визначали як ≥1 виписаний рецепт на інгібітор P2Y₁₂-рецепторів, відмінний від попереднього припису протягом року після індексної події.

Також під час спостереження усі пацієнти отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 81 мг щодня.

Клінічні наслідки

Первинним клінічним результатом було перше виникнення МАСЕ, визначених як комбінована кінцева точка зі смерті через будь-які причини, госпіталізації з нефатальним ГКС, коронарної реваскуляризації (за винятком планових поетапних процедур ЧКВ) та тромбозу стенту протягом одного року після першої госпіталізації. Вторинні клінічні наслідки визначалися як комбінована кінцева точка зі смерті за будь-яких причин, госпіталізації з приводу ГКС або ішемічного інсульту, через велику кровотечу та звернення по медичну допомогу через задишку (McCormick et al., 2014; Gomes et al., 2013; Arnason et al., 2006).

Статистичний аналіз

Базові характеристики були узагальнені для кожної групи як пропорції для категоріальних змінних та медіани з міжквартильними діапазонами для безперервних змінних. Пропорції та медіани порівнювали за допомогою критеріїв хі-квадрат та Манна — Уїтні відповідно. Для розрахунку відносного ризику (ВР) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) для клопідогрелю порівняно з тікагрелором застосовували

регресію Кокса. По-перше, у процесі аналізу чутливості при зіставленні тікагрелору та клопідогрелю для зрівняння характеристик пацієнтів слугував показник схильності / ступінь ризику, для оцінки ймовірності препарату застосовували логістичну регресію на основі вихідних змінних.

Також аналіз проводили за допомогою методу порівняння даних із найближчими сусідніми 1:1. Первинний аналіз повторювали з урахуванням кардіоспецифічного індексу коморбідності (Azzalini et al., 2019). Усі процедури виконували з використанням програм SAS (версія 9.4) та R (версія 3.4.3).

Результати дослідження

З-поміж загальної кількості учасників 80,5% хворих отримали щонайменше один рецепт на інгібітор P2Y₁₂-рецепторів протягом 31 дня після ЧКВ та відповідали всім критеріям включення у дослідження. Пацієнти отримали перший рецепт на інгібітор рецепторів P2Y₁₂ у середньому через три дні після первинного ЧКВ та один день після виписки з лікарні. Загалом клопідогрель був найчастіше призначуваним інгібітором рецепторів P2Y₁₂ під час спостереження (63,6%), до другої половини дослідження рецепт на тікагрелор був виписаний 56,3%.

Прихильність до терапії тікагрелором та клопідогрелем упродовж дослідження була зіставною (81,6 і 73,9% відповідно). Протягом року тікагрелор продовжували приймати 63,3% хворих, клопідогрель — 58,9%. Основні несприятливі кардіальні події статистично достовірно не відрізнялися між групами незалежно від прихильності, резистентності до лікування та переключення на інший препарат. Прихильність до терапії будь-яким інгібітором

рецепторів P2Y₁₂ у загальній когорті була пов'язана з нижчим ризиком розвитку МАСЕ на 21% (ВР 0,79; 95% ДІ 0,69-0,90).

Зміна інгібітора рецепторів P2Y₁₂ відбулася серед 14% хворих, які отримували тікагрелор, та 2,3% — клопідогрель і не асоціювалася з підвищеним ризиком МАСЕ. Протягом 30 днів після звернення до лікаря із приводу задишки 28 із 112 пацієнтів, що перебували на терапії тікагрелором, перейшли на інший інгібітор рецепторів P2Y₁₂, 1 із 115 — клопідогрелем.

На додачу, протягом 30 днів після великої кровотечі 7,1% учасників, що застосовували тікагрелор, перевели на інший інгібітор рецепторів P2Y₁₂ порівняно із 0,5% групи клопідогрелю. З тікагрелору на інший препарат частіше переходили учасники, які скаржилися на задишку (45,4%), ніж без неї (13,1%), а також пацієнти, госпіталізовані з приводу великої кровотечі (19,1%), порівняно з тими, в кого вона була відсутня (13,6%).

За отриманими даними, статистично значущої різниці між тікагрелором та клопідогрелем щодо МАСЕ не виявлено. Однак ризик великих кровотеч при терапії тікагрелором був вищим, ніж клопідогрелем. Ця різниця була переважно зумовлена збільшенням шлунково-кишкових та легеневих кровотеч. Крім того, тікагрелор корелював зі статистично значущо вищою частотою скарг із приводу задишки порівняно з клопідогрелем. Хоча задишка, що пов'язана із застосуванням тікагрелору, зазвичай перебігала у легкій формі, вона зберігалася певний час і погіршувала якість життя хворих, що призводило до збільшення кількості звернень по медичну допомогу, зниження комплаєнсу та передчасного припинення лікування (Wallentin et al., 2009; Storey et al., 2011; Bonaca et al., 2015; Gaubert et al., 2014).

Результати порівняльного застосування клопідогрелю та тікагрелору протягом одного року в пацієнтів із ГКС після ЧКВ відповідно до методу рандомізації наведені в таблиці.

Висновки

У межах масштабного популяційного когортного дослідження за участю пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ, тікагрелор не асоціювався з нижчим ризиком МАСЕ порівняно з клопідогрелем, однак корелював із вищою імовірністю виникнення великих кровотеч та задишки. Прихильність до лікування будь-яким інгібітором рецепторів P2Y₁₂ була зіставною та сприяла зниженню ризику розвитку МАСЕ.

Крім того, передчасне скасування терапії інгібіторами рецепторів P2Y₁₂ призводило до зростання ризику смерті, повторних госпіталізацій та тромбозу стенту. Таким чином, отримані результати мають спонукати клініцистів переконувати пацієнтів, що самовільне припинення приймання препаратів матиме негативні клінічні наслідки та контролювати дотримання ними режиму лікування.

Також хворим варто допомагати розв'язувати можливі проблеми, що можуть перешкоджати належному комплаєнсу, як-то побічні явища, висока вартість, навантаження від кількості або частоти застосування ліків тощо.

Підготувала **Олена Коробка**





ЛЕФНО® 20 мг (mg)

Лефлуномід

Препарат вибору при ранньому (≤ 24 міс.) та пізньому (> 24 міс.) ревматоїдному артриті за наявності в крові хворих антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, включно з пацієнтами з підвищеним рівнем СРБ¹

- У пацієнтів з ревматоїдним артритом комбінація Лефлуномід + Метотрексат так само ефективна і безпечна, як і комбінація низьких доз Ритуксимабу з Метотрексатом²
- У дослідженні Лефлуномід був єдиним синтетичним хворобо-модифікуючим препаратом, що продемонстрував значне збільшення мінеральної щільності кісткової тканини³
- Зберігає й достовірно покращує якість життя пацієнтів із ревматоїдним та псоріатичним артритом⁴



Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: 0(44) 495-82-88
www.kusum.ua

Лефно Р.П. UA/6367/01/02. **Склад.** 1 таблетка містить лефлуноміду 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Імуносупресори. Код АТХ L04A A13. **Показання.** Лікування хворобомодифікуючим антиревматичним засобом (ХМАРЗ) активної фази ревматоїдного артриту у дорослих. Лікування активної фази псоріатичного артриту у дорослих. Нещодавно отримане або одночасне лікування гепатотоксичними або гематотоксичними ХМАРЗ (наприклад метотрексатом) може призводити до підвищення ризику серйозних побічних реакцій; таким чином, початок лікування лефлуномідом слід ретельно розглядати з урахуванням користі/ризиків. Крім цього, перехід з лефлуноміду на інший ХМАРЗ без проведення процедури виведення також може підвищувати ризик серйозних побічних реакцій, навіть після тривалого періоду після переходу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лефлуноміду (особливо у разі наявності в анамнезі синдрому Стивенса–Джонсона, токсичного епідермального некролізу, поліморфної еритеми), до основного активного метаболіту терифлунаміду або до інших компонентів препарату; порушення функції печінки; тяжкі імунодефіцитні стани (у т.ч. ВІЛ-інфекція); виражені порушення функцій кісткового мозку або виражена анемія, лейкопенія, нейтропенія або тромбоцитопенія внаслідок інших причин (окрім ревматоїдного або псоріатичного артриту); інфекції тяжкого перебігу; помірна або тяжка ниркова недостатність (через незначний досвід клінічних спостережень у цій групі хворих); тяжка гіпопротеїнемія (у т.ч. при нефротичному синдромі); вагітність; період годування груддю; застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійної контрацепції у період лікування та після лікування, у разі якщо рівень активного метаболіту у плазмі крові становить понад 0,02 мг/л. Необхідно виключити можливість вагітності перед початком лікування лефлуномідом! **Побічні ефекти.** **Інфекції та інвазії:** різного роду інфекції (в тому числі риніт, бронхіт, пневмонія); опортуністичні інфекції; тяжкі інфекції, включаючи сепсис (у тому числі з летальним наслідком). **Доброякісні, злоякісні та неспецифічні новоутворення (кістки та поліпи):** підвищений ризик розвитку злоякісних новоутворень, зокрема лімфопроліферативних захворювань, збільшується при застосуванні з імуносупресивними лікарськими засобами. **З боку системи крові:** лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз. **З боку імунної системи:** алергічні реакції легкого ступеня; анафілактичні/анафілактоїдні реакції тяжкого ступеня, васкуліти (включаючи шкірний некротизуючий васкуліт). **З боку обміну речовин:** зростання рівня креатинінфосфокінази, гіпокаліємія, гіперліпідемія, гіпофосфатемія, зростання рівня лактатдегідрогенази, зниження вмісту сечової кислоти (гіпоурікемія). **Психічні порушення:** тривожний стан. **З боку нервової системи:** парестезії, головний біль, запаморочення, периферичні нейропатії. **З боку серцево-судинної системи:** підвищення артеріального тиску. **З боку дихальної системи:** інтерстиціальна хвороба легень (включаючи інтерстиціальний пневмоніт), у тому числі випадки з летальним наслідком, легенева гіпертензія. **З боку травного тракту:** діарея, нудота, блювання, біль у животі та інші. **Загальні порушення:** анорексія, втрата маси тіла (як правило, незначна), астенія тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд/Kusum Healthcare Pvt Ltd. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** СР-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/SP-289 (А), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

1. О.Б.Яременко, Г.М.Микитенко, О.І.Івашківський, С.Х.Тер-Вартанян РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НЕБІОЛОГІЧНИМИ БАЗИСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ. Методичні рекомендації. Київ – 2010. 2. Wijesinghe, H., Galappatthy, P., de Silva, R. et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate: results from a randomized double blind controlled clinical trial. BMC Musculoskelet Disord 18, 310 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1673-3>. 3. Kwon OC, Oh JS, Hong S, Lee CK, Yoo B, Kim YG. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. Clin Exp Rheumatol. 2019 Sep-Oct;37(5):813-819. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30767868. 4. Н. В. Чисасова. Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита и перспективы использования при других заболеваниях. Лечащий врач #07 2016.

Лефлуномід при ревматоїдному артриті: нові аргументи «за»

Наприкінці жовтня 2020 року в Києві відбулася науково-практична конференція у цифровому форматі «Інноваційні технології в ревматології: основні напрямки імплементації». Організатори зробили ключовий акцент на потребах лікаря-практика, тож в основу промов, майстер-класів і круглих столів у межах заходу лягли сучасні міжнародні рекомендації, дані доказової медицини та стандарти діагностики й лікування ревматичних хвороб. Представляємо до вашої уваги огляд доповіді завідувача кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професора Олега Борисовича Яременка, присвяченої висвітленню стану сучасних досліджень та перспектив застосування лефлуноміду в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА).

Як зауважив О.Б. Яременко, РА – найпоширеніша форма запального захворювання суглобів, що вражає близько 1% населення (Chauhan et al., 2020). Лише своєчасне призначення адекватного базисного лікування здатне запобігти прогресуванню хвороби та інвалідизації пацієнтів. Сучасний арсенал традиційних базисних препаратів (БП), що застосовують найчастіше, представлений метотрексатом, сульфасалазином та лефлуномідом. Останній посів гідне місце у різноманітних рекомендаціях, але майже впродовж десятиріччя залишався поза увагою фахівців.

Механізм дії лефлуноміду

Лефлуномід був спеціально розроблений наприкінці 90-х рр. минулого століття як препарат для лікування РА. Це відбулося через 20 років після появи метотрексату, після чого жодного синтетичного засобу для терапії РА не з'явилося, оскільки згодом розпочалася ера біологічної терапії (Roder et al., 2015).

Як відомо, у патогенезі РА ключову роль відіграє активація та проліферація пулу Т-клітин і макрофагів із подальшим залученням синовіоцитів/хондроцитів, що призводить до руйнування суглобового хряща. Своєю чергою механізм дії лефлуноміду спрямований на зниження проліферативної активності надмірно активованих клітин.

Активний метаболіт лефлуноміду (A771726) блокує дигідрооратат-дегідрогеназу, що інгібує синтез піримідину в клітинах, які швидко діляться, зокрема в активованих Т-лімфоцитах, макрофагах. Це сприяє зворотному гальмуванню клітинного циклу. Як наслідок, лефлуномід блокує головну ланку механізму розвитку і прогресування РА.

Лефлуномід фундаментально вивчали у декількох масштабних міжнародних дослідженнях (US301, MN301, MN302), де він переконливо продемонстрував високу ефективність порівняно з сульфасалазином, метотрексатом та плацебо через чотири тижні терапії (Li et al., 2004). Зокрема, лефлуноміду притаманна здатність гальмувати рентгенологічне прогресування, а також однакова ефективність при РА будь-якої тривалості (≥ 1 –4 роки), на відміну від інших БП, ефективність яких знижується із плином часу.

Лефлуномід у рекомендаціях EULAR

Відповідно до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо ведення пацієнтів із РА, застосування синтетичних БП має бути розпочате одразу ж після встановлення діагнозу. Мета лікування РА полягає у досягненні ремісії або низької активності захворювання. Використання метотрексату має бути частиною першої терапевтичної стратегії у хворих на активний РА. За наявності протипоказань або непереносимості метотрексату препаратами першого ряду є лефлуномід, сульфасалазин або парентеральні препарати золота. При цьому наголошувалося, що натеper немає достатніх доказів того, що лефлуномід, сульфасалазин або парентеральні препарати золота є менш ефективними, ніж метотрексат (Smolen et al., 2010).

Отже, протягом наступних 10 років не з'явилося жодної публікації, яка б доводила, що лефлуномід є гіршим БП за показниками ефективності та переносимості порівняно з «еталонним» метотрексатом.

В останніх оновлених рекомендаціях EULAR із лікування РА наведений традиційний алгоритм застосування БП: за відсутності протипоказань терапію розпочинають метотрексатом. Якщо ж вони є, призначають лефлуномід або сульфасалазин. У разі неефективності метотрексату (не досягнуто поліпшення через три місяці або мети за шість місяців) хворого переводять на терапію іншими БП, зокрема лефлуномідом (Smolen et al., 2020).

Базисні препарати при ранньому та пізньому РА

Професор О.Б. Яременко навів результати власного дослідження за участю 402 пацієнтів із РА, присвяченого порівняльній оцінці лефлуноміду, метотрексату та сульфасалазину, а також комбінованої базисної терапії, які майже не мають відмінностей від даних міжнародних випробувань. Зокрема, відповідно до критеріїв Американської колегії ревматологів (ACR 20, 50, 70), було досягнуто поліпшення симптоматики на 20, 50 та 70% відповідно у пацієнтів із дуже раннім та раннім РА (тривалістю до двох років) при застосуванні лефлуноміду, який у середньому був ефективніший за сульфасалазин (рисунок). В осіб із пізнім РА (тривалістю більш ніж два роки) лефлуномід виявився достовірно кращим за сульфасалазин та метотрексат.

Аналогічна закономірність спостерігалася при оцінці динаміки рентгенологічних змін через два роки базисної терапії. Якщо при дуже ранньому та ранньому РА не було достовірної різниці між чотирма групами препаратів, то при пізньому РА лефлуномід достовірно краще гальмував прогресування захворювання порівняно з метотрексатом та сульфасалазином (Яременко, Микитенко, 2010).

Щодо частоти розвитку ускладнень на тлі застосування різних БП, за даними досліджень, як легкі, так і тяжкі несприятливі події, а також випадки відмови від терапії зустрічалися вкрай рідко при використанні лефлуноміду порівняно із метотрексатом. Побічні явища, які призводили до скасування лефлуноміду, спостерігалися лише протягом перших місяців лікування. Тобто якщо вони не з'являлися за перші 5–8 місяців приймання препарату, то вже й не виникали надалі. Натомість при терапії метотрексатом тривалий час (наприклад, на 5-му році) інколи проявлялися серйозні побічні ефекти.

На підставі регресійного аналізу було розроблено алгоритм лікування дуже раннього та раннього РА залежно від вихідних характеристик пацієнта. Так, при дуже ранньому та ранньому РА сульфасалазин доцільно застосовувати лише в пацієнтів, негативних за ревматоїдним фактором (РФ), антитілами до циклічного цитрулінового пептиду (анти-ЦЦП) та без системних проявів, із I-II ст. активності. Водночас лефлуномід є ефективнішим за інші БП в осіб із дуже раннім та раннім РА, які є позитивними за анти-ЦЦП та мають підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ). Те саме стосується хворих на пізній РА (>24 місяці).

Таким чином, на думку професора О.Б. Яременка, з метою встановлення прогнозу та оптимального вибору БП слід визначати анти-ЦЦП навіть у РФ-позитивних хворих. Сульфасалазин можна використовувати у разі I ст. активності, а при II-III ст. – тільки за РФ (–) та анти-ЦЦП (–), відсутності системних проявів та ерозій на рентгенограми незалежно від тривалості РА.

Лефлуномід – препарат вибору при ранньому (від 3 до 24 місяців) та пізньому (>24 місяців) РА у разі анти-ЦЦП (+), зокрема в пацієнтів із підвищеним рівнем СРБ. Хворим інших категорій можна призначати метотрексат (у дозуванні ≥ 15 мг/тиж.) як препарат, що не має переваг перед лефлуномідом та перевищує за ефективністю сульфасалазин (Яременко, Микитенко, 2010).

Переваги лефлуноміду в пацієнтів із коморбідною патологією

Доведено, що застосування лефлуноміду в пацієнтів із РА знижує рівень сечової кислоти. Це надає йому додаткові переваги перед іншими БП, оскільки є важливим при лікуванні пацієнтів із коморбідною патологією (Perez-Ruiz et al., 2003).

Також цікавими є результати дослідження за участю 153 пацієнтів із РА та нещодавно діагностованим остеопорозом, в якому вивчали ефективність синтетичних БП щодо мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Лефлуномід був єдиним препаратом, застосування якого супроводжувалося значним збільшенням МЩКТ поперекового відділу хребта (відношення шансів 3,00; 95% довірчий інтервал 1,18–7,65; $p=0,021$). Дослідники дійшли висновку, що лефлуномід може позитивно впливати на МЩКТ поперекового відділу хребта у хворих на РА з остеопорозом (Kwon et al., 2019).

Лефлуномід у комбінації з метотрексатом

У рандомізованому подвійному сліпому контрольованому клінічному випробуванні оцінювали ефективність та безпеку лефлуноміду в комбінації з метотрексатом порівняно з ритуксимабом у низьких дозах при рефрактерному РА (Wijesinghe et al., 2017). У дослідження були включені хворі на РА зі збереженою активністю (>3,2 бала за шкалою DAS28) незважаючи на терапію метотрексатом (10–20 мг/тиж.) протягом ≥ 6 місяців. Пацієнти перебували

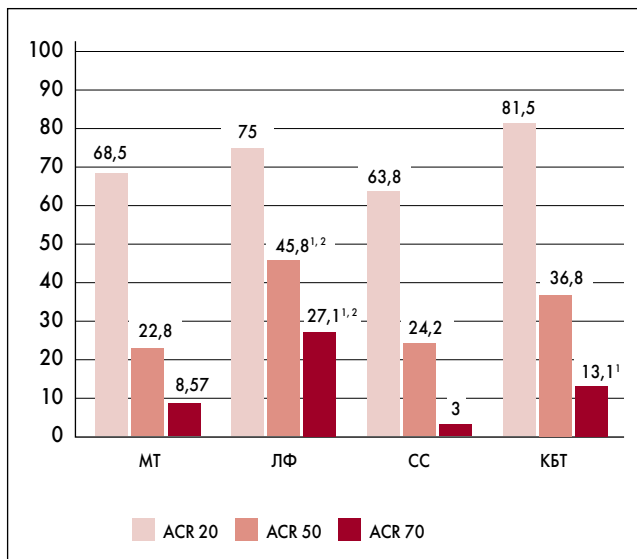


Рисунок. Кумулятивна ефективність базисної терапії за критеріями ACR у хворих на пізній РА

Примітки: МТ – метотрексат, ЛФ – лефлуномід, СС – сульфасалазин, КБТ – комбінована базисна терапія. ¹ $p<0,05$ порівняно із групою СС; ² $p<0,05$ порівняно із групою МТ.

Таблиця. Ефективність лікування 100 мг/тиж. лефлуноміду порівняно з 10 мг/тиж. метотрексату в пацієнтів із РА через 52 тижні			
	Лефлуномід	Метотрексат	p
ACR 20, % хворих	90,3	78,1	0,14
DAS28	3,45	3,67	0,43
Вибули, n	12	10	>0,05



О.Б. Яременко

на лікуванні нестероїдними протизапальними препаратами або глюкокортикоїдами у стабільній дозі (не більш ніж 10 мг/добу в еквіваленті за преднізолоном) та раніше не отримували небіологічні хворобомодифікувальні засоби або лефлуномід.

Учасників було розподілено на дві групи (Wijesinghe et al., 2017):

- I група (n=20) отримувала 500 мг ритуксимабу двічі, у 1-й та 15-й дні, метотрексат у тій самій дозі, плацебо або лефлуномід;
- II група (n=20) отримувала 10–20 мг/добу лефлуноміду, метотрексат у тій самій дозі, плацебо або ритуксимаб.

Первинна кінцева точка передбачала критерій ACR 20 на 24-му тижні, вторинні – ACR 50/70, показник за DAS28, хорошу відповідь за критеріями EULAR тощо. Було встановлено, що комбінація лефлуноміду та метотрексату (84% ACR 20; 32% ACR 70) настільки ж ефективна, як поєднання ритуксимабу й метотрексату (85 та 35% за ACR 20 і 70). Кількість випадків серйозних побічних явищ у групі ритуксимабу становила 5, лефлуноміду – 3.

Таким чином, комбінація лефлуноміду та метотрексату є такою ж ефективною та безпечною, як і ритуксимабу в низьких дозах та метотрексату на 24-му тижні у пацієнтів із РА. При цьому високий рівень відповіді на лікування в обох групах має важливе фінансове значення для хворих у країнах, що розвиваються.

Порівняння монотерапії лефлуномідом та комбінації БП

Ефективність монотерапії лефлуномідом та комбінованого лікування звичайними синтетичними хворобомодифікувальними протиревматичними препаратами оцінювали у ретроспективному дослідженні. Загалом до остаточного аналізу було залучено 449 пацієнтів із РА, з них 88 – до групи монотерапії лефлуномідом, а решту 361 – комбінованого лікування. Своєю чергою хворих, які застосовували лефлуномід, розподілили на підгрупи, що отримували препарат у низьких (5–15 мг/добу) та високих дозах (20–40 мг/добу). Оцінювання ефективності проводили через один та три місяці.

Через три місяці не було суттєвих відмінностей в оцінці активності захворювання за DAS28, опитувальником для оцінки стану здоров'я (HAQ), показником швидкості осідання еритроцитів та вмістом СРБ між групами моно- й комбінованої терапії (всі $p>0,05$).

Рівень відповіді за DAS28 був однаковим у двох групах ($p>0,05$), а також мали місце схожі профілі безпеки. Аналіз підгруп виявив, що серед трьох комбінованих методів лікування (лефлуномід + метотрексат, лефлуномід + гідроксихлорохін та лефлуномід + метотрексат + гідроксихлорохін) і монотерапії лефлуномідом різниці щодо ефективності не зафіксовано.

Крім того, у випадках, коли доза лефлуноміду становила <40 мг/добу, значної різниці щодо ефективності між низькими та високими дозами не було. Загалом отримані результати продемонстрували, що монотерапія лефлуномідом у низьких дозах не поступалася комбінованому лікуванню (Deng et al., 2020).

До того ж за даними подвійного сліпому рандомізованого клінічного дослідження ефективності БП у 85 пацієнтів з активним РА, лефлуномід у дозі 100 мг/тиж. забезпечував адекватне та стійке поліпшення клінічних проявів РА, подібне до такого при лікуванні метотрексатом у низьких дозах (10 мг/тиж.) після 52 тижнів спостереження (таблиця). Тобто лефлуномід може бути хорошим варіантом монотерапії або застосовуватися в поєднанні з іншими протиревматичними препаратами (Jaimes-Hernández et al., 2012).

Висновки

Підсумовуючи доповідь, професор О.Б. Яременко підкреслив, що лефлуномід (Лефно) за ефективністю, зокрема показниками гальмування рентгенологічного прогресування РА, та безпекою не поступається іншим синтетичним БП. Він є препаратом вибору при ранньому (від 3 до 24 місяців) та пізньому (>24 місяці) РА у пацієнтів з анти-ЦЦП (+), зокрема хворих із підвищеним рівнем СРБ. Лефлуномід порівнянний за ефективністю з ритуксимабом, коли їх додають до схеми лікування за недостатньої ефективності метотрексату. Монотерапія лефлуномідом у низьких дозах (5–15 мг/добу) є такою ж ефективною, як і його комбінація з іншими БП.

Крім того, лефлуномід сприяє зниженню рівня сечової кислоти у хворих на РА, а також може позитивно впливати на МЩКТ у пацієнтів з остеопорозом. Застосування препарату в дозі 100 мг один раз на тиждень є можливою альтернативою щоденному прийманню.

Підготувала **Олександра Демецька**

Діагностика та лікування фібриляції передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) – суправентрикулярна тахіаритмія з некоординованою електричною активністю передсердь та, як наслідок, прогресивним погіршенням їхньої електромеханічної функції. ФП становить значний тягар для пацієнтів, лікарів і систем охорони здоров'я загалом у всьому світі. Необхідний багатогранний, цілісний та мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів із ФП з їхнім активним залученням та співпрацею з клініцистами. Оптимізація медичної допомоги хворим на ФП у щоденній клінічній практиці є складною, але важливою вимогою для ефективного лікування ФП. Останніми роками було досягнуто значного прогресу в діагностиці й терапії ФП. Цьогоріч на основі сучасних доказових даних Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейська асоціація кардіоторакальної хірургії (EACTS) розробили рекомендації щодо ведення пацієнтів із ФП. Документ покликаний допомогти лікарям у виборі й реалізації найліпших профілактичних, діагностичних чи терапевтичних стратегій відповідно до індивідуальних потреб хворих.

Діагностика та скринінг ФП

Для встановлення діагнозу ФП необхідна документована реєстрація електрокардіограми (ЕКГ). Діагностику клінічної ФП проводять шляхом стандартного запису ЕКГ у 12 відведеннях або одноканальної ЕКГ тривалістю ≥ 30 с, що показує серцевий ритм без помітних повторюваних зубців Р та нерегулярних інтервалів RR (коли атріовентрикулярну провідність не порушено) (I, B).

У пацієнтів віком ≥ 65 років потрібно виконувати позапланове обстеження із приводу наявності ФП за допомогою вимірювання пульсу або моніторингу ЕКГ (I, B). Рекомендовано регулярно перевіряти кардіостимулятори та імплантовані кардіовертери-дефібрилятори щодо епізодів високої передсердної частоти (I, B).

Під час скринінгу щодо ФП необхідно (I, B):

- інформувати осіб, які проходять обстеження, про важливість та наслідки виявлення ФП для призначення лікування;
- у разі виявлення ФП організувати структуровану взаємодію спеціалістів для подальшої клінічної оцінки з метою підтвердження діагнозу та забезпечення оптимального ведення пацієнтів;
- на основі первинних результатів скринінгу лікар має встановити точний діагноз ФП лише після ретельного аналізу записів одноканальної ЕКГ тривалістю ≥ 30 с або ЕКГ у 12 відведеннях.

У пацієнтів із ФП рекомендовано проаналізувати симптоми, пов'язані з ФП, що включають слабкість, швидку стомлюваність, задишку при фізичному навантаженні, надмірне серцебиття та біль за грудиною, за допомогою модифікованої шкали оцінки тяжкості симптомів Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) до та після початку лікування (I, C). Крім того, необхідно оцінити асоційовані з ФП симптоми до й після проведення кардіоверсії персистувальної ФП, аби прийняти рішення щодо шляхів оптимального контролю частоти серцевого ритму (I, C).

В осіб з епізодами високої передсердної частоти / субклінічною ФП, виявленою за допомогою імплантованого кардіального електронного пристрою або вставного кардіомонітора, рекомендовано виконати всебічну оцінку серцево-судинної системи із реєстрацією ЕКГ, аналізом клінічних факторів ризику та/або супутніх патологій, а також імовірності тромбоемболічних подій із використанням шкали CHA₂DS₂-VASc (I, B). На додаток, слід проводити безперервне спостереження

та моніторинг пацієнта (бажано дистанційний) для виявлення прогресування клінічної ФП, контролю навантаження епізодів високої передсердної частоти / субклінічної ФП та визначення основних клінічних змін (I, B).

Діагностична оцінка й терапія для профілактики інсульту та інших ускладнень, пов'язаних із ФП, для жінок та чоловіків є однаковою (I, A).

Комплексне лікування пацієнтів із ФП

При прийнятті спільного рішення клініцистом та хворим щодо конкретних варіантів лікування ФП рекомендовано інформувати пацієнта про переваги/обмеження і співвідношення користі/ризиків, пов'язані з розглянутою терапією, та враховувати його думку із приводу вищеведеного при визначенні оптимальних втручань (I, C). Доцільно проводити регулярне опитування хворих щодо результатів лікування для поліпшення його якості та догляду за пацієнтами (I, C).

Профілактика тромбоемболічних подій при ФП

Для профілактики інсульту в осіб із ФП, яким показане лікування оральними антикоагулянтами (ОАК), перевагу слід віддавати ОАК, що не є антагоністами вітаміну К (НОАК), перед антагоністами вітаміну К (АВК). Виняток становлять пацієнти з механічними клапанами серця або мітральним стенозом від середньої до тяжкої форми (I, A). Для оцінки імовірності виникнення інсульту рекомендований підхід, що ґрунтується на факторах ризику з використанням шкали CHA₂DS₂-VASc. Спершу потрібно виявити пацієнтів із низьким ризиком розвитку інсульту (бал за CHA₂DS₂-VASc

0 у чоловіків та 1 у жінок), яким нецільно призначати антитромботичну терапію (I, A). ОАК слід застосовувати для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП з показником за CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 у чоловіків та ≥ 3 у жінок (I, A).

У всіх пацієнтів із ФП рекомендовано провести структуровану оцінку для виявлення немодифікованих та врахування модифікованих факторів ризику кровотечі. Також необхідно визначити хворих із потенційно високою імовірністю кровотечі, які мають перебувати під більш ретельним спостереженням якомога раніше (I, B).

Слід періодично виконувати переоцінку ризику інсульту та кровотеч для корегування лікування (наприклад, ініціація ОАК у пацієнтів, які більше не мають низького ризику інсульту) та усунення модифікованих чинників ризику кровотечі (I, B). При використанні АВК цільове міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) має становити 2,0–3,0 з індивідуальним періодом у терапевтичному діапазоні (ПТД) $\geq 70\%$. Пацієнтів, що отримують лікування АВК, із низьким показником ПТД (наприклад, $<70\%$) доцільно перевести на НОАК, але контролювати належний комплаєнс та регулярність терапії (I, B).

Застосування антиагрегантів у монотерапії або комбінації ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та клопидогрелю для профілактики інсульту при ФП не рекомендоване (III, A). Потенційний ризик кровотечі, за відсутності абсолютних протипоказань до використання ОАК, сам по собі не має впливати на прийняття рішення щодо призначення лікування ОАК для профілактики інсульту (III, A). Клінічна картина ФП (вперше виявлена,

пароксизмальна, персистувальна, тривало персистувальна, стійка) не повинна зумовлювати показання для проведення тромбoproфілактики (III, B).

Контроль серцевого ритму в пацієнтів із ФП

Терапевтичні заходи щодо контролю серцевого ритму є доцільними для зменшення симптомів та поліпшення якості життя у симптомних пацієнтів із ФП (I, A). Для регулювання частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих на ФП із фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) $\geq 40\%$ як препарати першого вибору рекомендовані β -блокатори, дилтіазем або верапаміл, із ФВ ЛШ $<40\%$ – β -блокатори та/або дигоксин (I, B). Селективні β -блокатори слід застосовувати для контролю ЧСС у вагітних із ФП (I, C).

Довгострокове лікування антиаритмічними препаратами

Флекаїнід або пропafenон рекомендовані для тривалого контролю кардіального ритму у хворих на ФП із нормальною функцією ЛШ та без структурних захворювань серця, включно з виразною гіпертрофією ЛШ та ішемією міокарда (I, A). Дронедарон призначають для довгочасного контролю ритму в пацієнтів із ФП, що мають нормальну або помірно знижену (але стабільну) функцію ЛШ, серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), ішемічну хворобу серця або ваду серця (I, A). Амідарон доцільно використовувати для тривалого контролю ритму в усіх осіб із ФП, зокрема з СНзбФВ. Однак через екстракардіальні побічні явища, асоційовані з цим препаратом, за можливості слід призначити інші антиаритмічні препарати (ААП) (I, A).

У пацієнтів із ФП, які отримують лікування соталолом, рекомендований ретельний моніторинг інтервалу QT, рівня калію в сироватці крові, кліренсу креатиніну та інших факторів ризику розвитку проаритмії (I, B). Терапію ААП не варто призначати хворим на стійку ФП за контролю ЧСС та пацієнтам із серйозними порушеннями провідності, якщо не передбачено антибрадикардичної стимуляції (III, C).

Алгоритм тривалих терапевтичних втручань для контролю серцевого ритму в пацієнтів із ФП представлений на рисунку 1.

Катетерна абляція із приводу ФП

Катетерна абляція рекомендована для усунення дисфункції ЛШ у хворих на ФП, коли ймовірність розвитку кардіоміопатії, індукована тахікардією, є високою незалежно від тяжкості симптомів (I, B). При прийнятті рішення щодо проведення катетерної абляції в осіб із ФП слід враховувати асоційовані з нею потенційні негативні наслідки й основні фактори ризику рецидиву ФП після процедури та обговорити їх із пацієнтом (I, B).

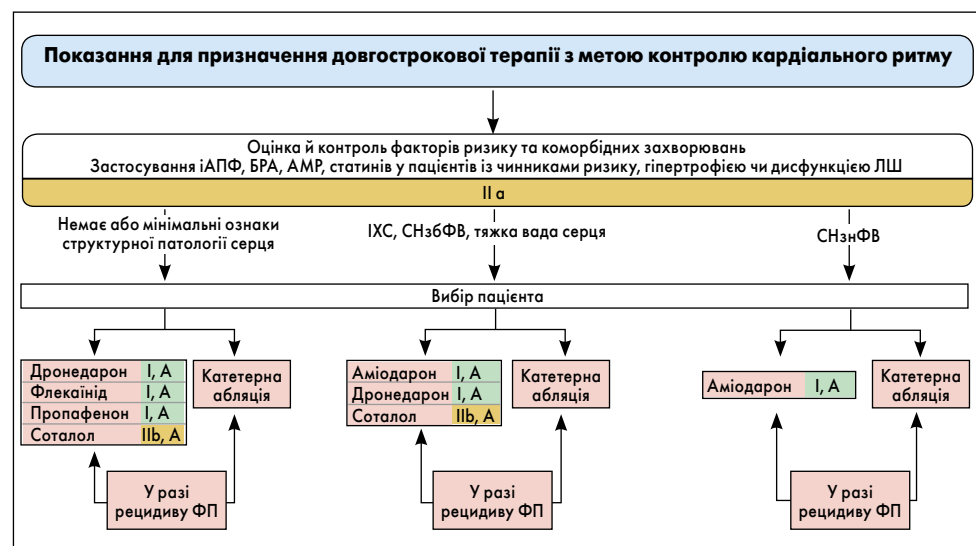


Рис. 1. Тривалі терапевтичні втручання для контролю серцевого ритму в осіб із ФП
Примітки: іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатор рецепторів ангіотензину, АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, СНзбФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.

Катетерну абляцію при ФП для ізоляції легеневих вен рекомендовано з метою контролю кардіального ритму після одного застосування ААП I або III класу, що виявилось неефективним або непереносимим. Процедуру виконують для зменшення рецидиву симптомів ФП у пацієнтів із пароксизмальною ФП (I, A), персистувальною формою без основних факторів ризику рецидиву ФП (I, A) або персистувальною формою за наявності основних чинників ризику рецидиву ФП (I, B).

Повну електричну ізоляцію легеневих вен рекомендовано проводити під час усіх процедур катетерної абляції у пацієнтів із ФП (I, A).

Модифікація способу життя, зокрема, зниження ваги є важливою для всіх пацієнтів із ФП, що страждають на ожиріння, особливо тих, кому показано катетерну абляцію. У межах стратегії моніторингу серцевого ритму необхідні строгий контроль факторів ризику та уникання тригерів для поліпшення результатів процедури (I, B).

Контроль ризику інсульту після катетерної абляції

В осіб із ФП та факторами ризику інсульту, які не приймають ОАК перед катетерною абляцією, рекомендовано ініціювати антикоагулянтну терапію, бажано ОАК, принаймні за три тижні до операції (I, C). У пацієнтів, яким показано катетерну абляцію із приводу ФП, і при цьому вони отримували антикоагулянти варфарин, дабігатран, ривароксабан, апіксабан або едоксабан, процедуру треба проводити без переривання застосування ОАК (I, A).

Після катетерної абляції рекомендованими є (I, C):

- системна антикоагулянтна терапія варфарином або НОАК тривалістю щонайменше два місяці після операції;
- довгострокове системне використання антикоагулянтів через два місяці після процедури, що має базуватися на профілі ризику інсульту пацієнта, а не на успішному чи невдалому виконанні катетерної абляції.

У хворих після операції із приводу ФП та закриття вухка лівого передсердя необхідне довгочасне лікування ОАК на основі індивідуального тромбоемболічного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc (I, C).

Контроль ризику інсульту після кардіоверсії

У пацієнтів із ФП, які перенесли кардіоверсію, рекомендовано застосовувати НОАК із принаймні такою самою ефективністю та безпекою, як варфарин (I, A). При проведенні кардіоверсії з приводу ФП / тріпотіння передсердь доцільною є дієва антикоагулянтна терапія щонайменше за три тижні до процедури (I, B). При плануванні ранньої кардіоверсії слід виконати трансезофагеальну ехокардіографію (ЕхоКГ) для виключення серцевого тромбу як альтернативу 3-тижневій допроцедурній антикоагуляції (I, B).

Хворим із ризиком інсульту рекомендовано продовжувати довгострокову терапію ОАК після кардіоверсії згідно з відповідними рекомендаціями з антикоагулянтної терапії, незалежно

від методу кардіоверсії, очевидного підтримання синусового ритму або характеристики ФП як вперше діагностованого епізоду (I, B).

При виявленні тромбу на трансезофагеальній ЕхоКГ слід провести ефективне антикоагулянтне лікування принаймні за три тижні до кардіоверсії з приводу ФП (I, B). Важливо настійно наголошувати пацієнтам на необхідності дотримання режиму терапії та регулярного приймання НОАК як до, так і після кардіоверсії (I, C).

Вторинна профілактика в пацієнтів із ФП після гострого ішемічного інсульту

У хворих на ФП, що перенесли ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), слід проводити тривалу вторинну профілактику інсульту із застосуванням ОАК у разі відсутності строгих протипоказань (I, A). При цьому перевагу мають НОАК перед АВК за наявності показань. У пацієнтів із ФП після гострого ішемічного інсульту дуже рання антикоагулянтна терапія (<48 год) із використанням нефракціонованого, низькомолекулярного гепарину або АВК не рекомендована (III, B).

Медикаментозна та електрична кардіоверсія

Кардіоверсія ФП (електрична/фармакологічна) рекомендована особам із симптомами персистувальної або тривало

персистувальної ФП як частина терапії для контролю серцевого ритму (I, B).

Медикаментозну кардіоверсію при ФП показано лише для гемодинамічно стабільного хворого з урахуванням тромбоемболічного ризику (I, B). Для фармакологічної кардіоверсії вперше діагностованої ФП рекомендоване внутрішньовенне (в/в) введення вернакаланту (крім пацієнтів із нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом [ГКС] або тяжкою формою СН), флекаїніду або пропafenону (за виключенням осіб із тяжким структурним захворюванням серця) (I, A).

Застосування аміодарону в/в слід розглянути для кардіоверсії з приводу ФП у хворих на СН та структурні патології серця, якщо відстрочена процедура відповідає клінічній ситуації (I, A). У пацієнтів із синдромом слабкості синусового вузла, порушенням атріовентрикулярної провідності або подовженим інтервалом QTc (>500 мс) не слід виконувати фармакологічну кардіоверсію, якщо не враховано ризику проаритмії та брадикардії (III, C).

Екстрену електричну кардіоверсію проводять у пацієнтів із ФП із гемодинамічною нестабільністю, що є гострою або погіршується (I, B). Вагітним пацієнткам із ФП вона показана у разі гемодинамічної нестабільності або попереднього збудження шлуночків (I, C).

Інші терапевтичні умови

У пацієнтів із ФП, яким показано лікування НОАК, потрібно віддавати

перевагу НОАК перед АВК у поєднанні з антиагрегантами (I, A). В осіб із ФП та ГКС, які перенесли неускладнене черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), рекомендовано раннє припинення (на 1-му тижні) приймання АСК і продовження подвійної терапії ОАК та інгібітором P2Y₁₂ (переважно клопідогрелем) протягом 12 місяців. При цьому ймовірність тромбозу стенту має бути низькою, або ж побоювання щодо ризику кровотечі переважає над таким щодо тромбозу стенту незалежно від його типу (I, B).

У хворих із ФП та хронічним коронарним синдромом після неускладненого ЧКВ доцільним є передчасне (впродовж ≤1 тижня) приймання АСК, а також продовження подвійної терапії ОАК і клопідогрелем до шести місяців. При цьому ймовірність тромбозу стенту має бути низькою, або ж побоювання щодо ризику кровотечі переважає над таким щодо тромбозу стенту незалежно від його типу (I, B).

Алгоритм післяопераційного ведення пацієнтів із ФП, ГКС та тих, що перенесли ЧКВ, представлений на рисунку 2.

НОАК протипоказані пацієнтам із механічним протезом клапана (III, C). Не рекомендовано застосовувати НОАК в осіб із ФП і мітральним стенозом середньої та тяжкої форми (III, C). У пацієнтів із ФП та великою активною кровотечею рекомендовано перервати використання ОАК до встановлення її причини й зупинки. Для цього необхідне проведення оперативних діагностичних та лікувальних заходів (I, C).

У вагітних хворих на ФП доцільно проводити антикоагулянтну терапію гепарином або АВК залежно від стадії вагітності (I, C).

Передопераційна терапія аміодароном або β-блокатором рекомендована для профілактики ФП після кардіохірургічних втручань (I, A). Бета-блокатори не слід регулярно застосовувати для профілактики післяопераційної ФП у пацієнтів, які перенесли некардіальну операцію (III, B).

Корекція способу життя, контроль факторів ризику та супутніх захворювань у пацієнтів із ФП

Виявлення та контроль факторів ризику й коморбідних патологій є невід'ємною частиною лікування хворих на ФП (I, B). Модифікація способу життя й таргетна терапія інтеркурентних станів рекомендовані для зменшення навантаження ФП та тяжкості симптомів (I, B). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) слід проводити позапланове обстеження із приводу ФП (I, B). Також в осіб з супутніми ФП та АГ необхідний належний контроль артеріального тиску для зниження ризику рецидиву ФП, інсульту та кровотечі (I, B). Лікарі мають інформувати професійних спортсменів, що тривалі інтенсивні фізичні навантаження можуть спричиняти ФП, помірні ж, навпаки, запобігають її розвитку (I, B).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.academic.oup.com

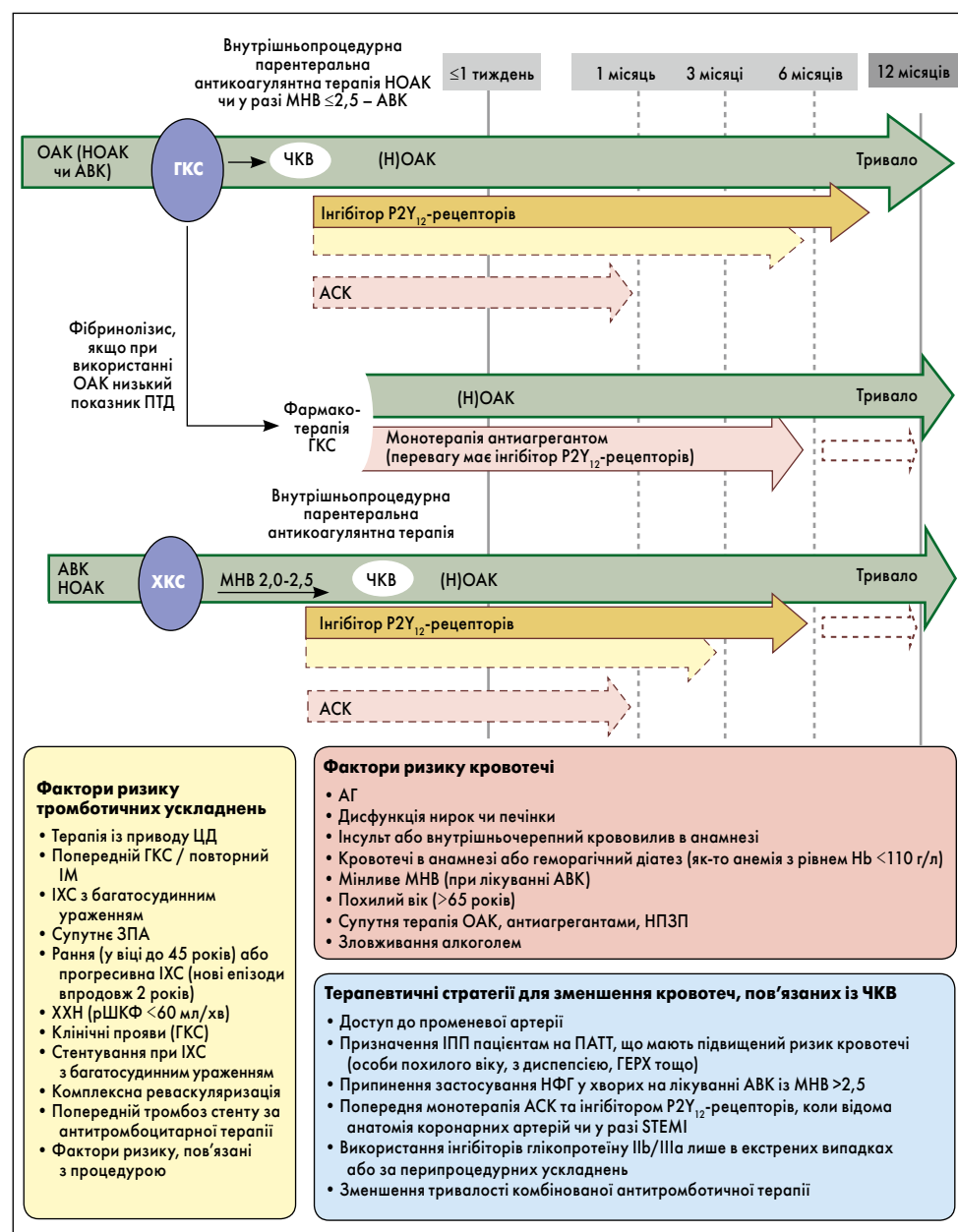


Рис. 2. Післяопераційне ведення пацієнтів із ФП та ГКС, що перенесли ЧКВ

Примітки: Чітко окреслені стрілки відображають стратегію за замовчуванням, пунктирні – лікування корегують залежно від ризику ішемії та кровотечі в окремого пацієнта. ЦД – цукровий діабет, ІМ – інфаркт міокарда, ЗПА – захворювання периферичних артерій, ХХН – хронічна хвороба нирок, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, Hb – гемоглобін, НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати, ІПП – інгібітори протонної помпи, ПАТТ – подвійна антитромботична терапія, GERX – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, НФГ – нефракціонований гепарин, STEMI – ІМ з елевациєю сегмента ST.

Діагностика та лікування артеріальної гіпертензії

Підвищений артеріальний тиск (АТ) залишається однією з основних причин смерті в усьому світі, що становить 10,4 млн летальних випадків на рік. Однак відзначається чітка різниця щодо рівня АТ між регіонами з високим та низьким рівнем доходів. Так, у країнах із високими доходами налічується 349 млн хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), тоді як на бідніших територіях аналогічний показник сягає 1,04 млрд.

Стандарти діагностики й лікування пацієнтів з АГ

Цьогоріч Міжнародне товариство з гіпертензії (ISH) розробило практичну настанову з АГ (Unger et al., 2020). З огляду на різницю соціально-економічного розвитку в різних країнах світу та неоднорідний ресурс надання медичної допомоги, рекомендації умовно поділили на два підходи: базовий та оптимальний. Перший прийнятніший в умовах обмежених ресурсів, другий (суттєво ефективніший) доступний для більшості пацієнтів у регіонах із високим рівнем доходів, а відтак — із ширшими можливостями системи охорони здоров'я.

Ступені АГ, як і раніше, встановлюють залежно від рівня АТ:

- поріг нормального АТ (ISH, 2020): систолічний АТ (САТ) <130 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ (ДАТ) <85 мм рт. ст.;
- високий нормальний АТ: САТ — 130-139 та/або ДАТ — 85-89 мм рт. ст.;

- 1-й ступінь АГ: САТ — 140-159 та/або ДАТ — 90-99 мм рт. ст.;
- 2-й ступінь АГ: САТ — 160-179 та/або ДАТ — 100-109 мм рт. ст.;

За даними домашнього та амбулаторного вимірювання АТ, АГ діагностують відповідно до граничних норм (Unger et al., 2020):

1. Офісний АТ: САТ ≥ 140 та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст.
2. Амбулаторне моніторування АТ (АМАТ): середній протягом 24 год ≥ 130 та/або ≥ 80 мм рт. ст.; середній денний (за період неспання) ≥ 135 та/або ≥ 85 мм рт. ст.; середній нічний (під час сну) ≥ 120 та/або ≥ 70 мм рт. ст.
3. Домашнє моніторування АТ ≥ 135 та/або ≥ 85 мм рт. ст.

З огляду на те, що в рекомендаціях ISH (2020) фахівці обмежили АГ двома ступенями, було введено спрощену стратифікацію ризику в пацієнтів. Для хворих на АГ при визначенні серцево-судинного (СС) ризику слід враховувати наявність ураження органів-мішеней. Один або декілька додаткових факторів СС-ризiku пропорційно збільшують імовірність коронарних, цереброваскулярних та ниркових захворювань у пацієнтів з АГ (таблиця).

Стратегія лікування АГ має включати зміни способу життя, контроль рівня АТ, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та досягнення цільових показників, а також ефективну терапію супутніх захворювань, що впливають на зростання СС-ризiku. Комплексна терапія АГ та модифікація додаткових факторів СС-ризiku достовірно знижують частоту розвитку СС-патологій (Unger et al. 2020).

Цільові рівні АТ для лікування АГ

Отже, досягнення яких цільових значень АТ слід прагнути в рутинній практиці? Відповідно до базових стандартів, потрібно знизити АТ хоча б на 20/10 мм рт. ст. від вихідного рівня, ідеально <140/90 мм рт. ст. Оптимальними за ISH (2020) є такі стандарти: пацієнти <60 років мають дотримуватися цільового АТ <130/80 мм рт. ст. (але >120/70 мм рт. ст.), якщо такий добре переноситься; для хворих ≥ 65 років цільовий АТ <140/90 мм рт. ст. за хорошої переносимості, але слід враховувати індивідуальні рівні АТ у контексті старечої астениї, переносимості терапії тощо.

Моніторування АТ

При моніторуванні АТ слід враховувати його мінливість протягом доби. Тож доцільно імплементувати в рутинну практику АМАТ і добове моніторування АТ (ДМАТ). ДМАТ є доступнішим для пацієнта і дає можливість ефективніше виявляти різні фенотипи АГ, як-то (De la Sierra, 2016): АГ білого халата (31%) — різниця на >20/10 мм рт. ст. між офісним та середнім АТ, отриманим шляхом АМАТ або ДМАТ; маскована АГ (7%) — офісний АТ у нормі (<140/90 мм рт. ст.), а позаофісний, виміряний шляхом АМАТ або ДМАТ, — підвищений.

За маскованої неконтрольованої АГ зростає ризик СС-подій у 1,8 раза порівняно з контрольованою (Pierdomenico et al., 2018). Тому при підтвердженні діагнозу слід розглянути посилення гіпотензивної терапії у пацієнтів, які ретельно дотримуються призначень, але не досягають цільових показників амбулаторного АТ, враховуючи високий ризик СС-подій (Ila, C; ESH/ESC, 2018).

Стратегія антигіпертензивної терапії

На додачу до модифікації способу життя пацієнтів, важливо визначитися зі стратегією призначення антигіпертензивних препаратів. Оптимальні заходи, задекларовані у настанові ISH 2020 р., подібні до рекомендацій ESC 2018 р., проте мають деякі

розбіжності. Основою стратегії фармакотерапії є призначення гіпотензивних засобів, що складається із чотирьох етапів.

- **крок 1:** лікування починають із подвійної комбінації в одній таблетці: інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) + тiazидоподібний діуретик у пацієнтів після інсульту, похилого віку, з наявною серцевою недостатністю або непереносимістю блокаторів кальцієвих каналів (БКК);
- **крок 2:** застосування подвійної комбінації в максимально переносимій дозі з вищезгаданих препаратів в одній таблетці;
- **крок 3:** призначення потрібної фіксованої комбінації антигіпертензивних засобів, а саме вказаних вище груп препаратів + БКК + тiazидоподібний діуретик;
- **крок 4:** у разі розвитку резистентної АГ (офісний та 24-годинний амбулаторний АТ лишаються вищими за цільовий незважаючи на постійне застосування потрібної фіксованої комбінації) слід призначити спіронолактон (12,5-25 мг/добу) або інші калійзберігаючі діуретики; дані препарати необхідно обережно призначати при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <45 мл/хв/1,73 м² або рівні K⁺ >4,5 ммоль/л.

Слід розглядати β -блокатори на будь-якому кроці терапії за наявності специфічних показань до їхнього призначення, як-то СН, стенокардія, стан після інфаркту міокарда, фібриляція пересердя, молоді жінки — вагітні або ті, що планують вагітність.

Режим застосування антигіпертензивних засобів

Ще одним важливим аспектом лікування АГ є режим застосування лікувальних засобів. Коли ж краще приймати антигіпертензивні препарати — зранку чи ввечері?

В іспанському дослідженні HYGIA project, де взяли участь більш як 19 тис. пацієнтів з АГ, вивчали аспекти хронотерапії. Період спостереження становив шість років. Вчені дійшли висновку, що сумарний ризик виникнення СС-ускладнень був на 45% нижчий у хворих, які отримували антигіпертензивні препарати на ніч (Hermida et al., 2020). Проте світові провідні фахівці сприйняли результати з обережністю, оскільки цей експеримент мав низку обмежень та особливостей. Тому стверджувати, що усім пацієнтам слід приймати гіпотензивні засоби на ніч, завчасно.

На базі Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска також вивчали хронотерапевтичний підхід. Пацієнти отримували препарати в ранкові та вечірні години. У хворих на резистентну АГ, зокрема із хронічною патологією нирок, вечірнє приймання асоціювалося із кращим контролем АТ як уночі, так і вдень. Але в когорті досліджуваних лише 27% пацієнтів мали нормальний циркадний ритм АТ. В інших хворих був вищий тиск вночі, ніж удень, або ж недостатнє зниження «нічного» тиску (non-depper).

Отже, за призначення терапії слід враховувати індивідуальні показники добового ритму АТ згідно з хронобіологічним підходом.

Ураження органів-мішеней та ендотеліальна дисфункція у пацієнтів з АГ

Що стосується ураження органів-мішеней у пацієнтів з АГ, цікавими є дані двох досліджень, опублікованих у 2018 та 2019 рр. У випробуваннях увагу акцентовано на тому, що потрібно докладати належних зусиль, аби вчасно діагностувати АГ і лікувати її якісно, особливо в осіб молодого віку.

Так, у дослідженні CARDIA взяли участь 2680 хворих середнього віку з маніфестацією АГ у молодому віці (Suvila et al., 2019). Пацієнтів розподілили на три групи відповідно до віку: I включала

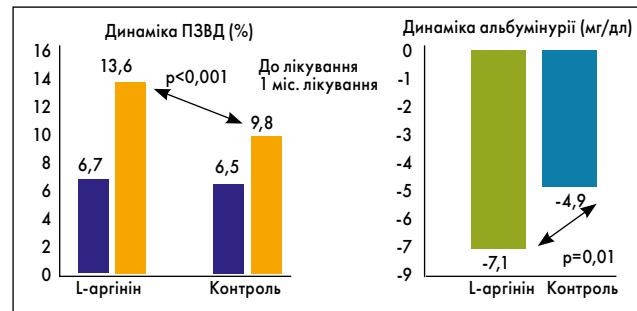


Рисунок. Вплив L-аргініну (Тівортін®) на ендотеліальну функцію у пацієнтів з АГ

Таблиця. Спрощена стратифікація ризику в пацієнтів з АГ			
Інші фактори ризику, УОМ або ССЗ	Високий нормальний САТ – 130-139, ДАТ – 85-89 мм рт. ст.	Ступінь 1: САТ – 140-159, ДАТ – 90-99 мм рт. ст.	Ступінь 2: САТ >160, ДАТ >100 мм рт. ст.
Немає факторів ризику	Низький	Низький	Помірний
1-2 фактори ризику	Низький	Помірний	Високий
≥ 3 факторів ризику	Низький	Високий	Високий
УОМ, ХХН 3-ї стадії, ЦД, ССЗ	Високий	Високий	Високий

Примітки: УОМ – ураження органів-мішеней, ССЗ – серцево-судинні захворювання, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет. Адаптовано за T. Unger et al., 2020.



Л.А. Міщенко

учасників <35 років, II — 35-44 років, III — більш ніж 45 років. За результатами, порівняно з особами з нормальним рівнем АТ ранній початок АГ асоційований з ураженням органів-мішеней вже у середньому віці, як-от гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція, кальциноз коронарних артерій, альбумінурія.

Необхідність пильної уваги за молодими пацієнтами з АГ підтверджує дослідження ізраїльських вчених, в якому взяли участь 2 658 238 осіб (вік — 16-19 років, 60% чоловіків; АГ діагностовано у 0,3% випадків). Середня тривалість спостереження становила 20 років. Було показано, що у хворих, які мали АГ на початку дослідження, ризик розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок у майбутньому (20-50 років) удвічі вищий порівняно з особами з нормальним АТ (Leiba et al., 2018).

Сьогодні, окрім досягнення цільових рівнів АТ, продовжуються пошуки додаткових механізмів впливу на регрес або запобігання прогресуванню ураження органів-мішеней.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) — проміжна стадія в континуумі судинних захворювань, які призводять до небажаних клінічних подій. Адже ендотелій є ключовою ланкою в цьому патологічному процесі, що потребує окремого підходу при застосуванні протективних стратегій.

ЕД, тобто дисбаланс між факторами, що забезпечують місцеві процеси гемостазу, судинний тонус тощо, сьогодні розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу, кардіоваскулярної, ренальної патології тощо (Versari et al., 2009).

АГ також змінює ендотеліальну структуру і функції, порушує регуляцію судинного тонусу, зокрема потікзалежної вазодилатації, через пригнічення синтезу дилатуючих субстанцій та патологічну активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

У відділенні гіпертонічної хвороби Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска проведено дослідження ефективності модулятора функції ендотелію L-аргініну в 46 пацієнтів з АГ (група L-аргініну — 27, контролю — 19), ускладненою кризами, або дестабілізацією рівня АТ. L-аргінін — діюча речовина препарату Тівортін® («Юрія-Фарм»), що чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. За попередніми результатами, у групі хворих, яким до стандартної терапії спершу додавали парентерально 100 мл розчину Тівортіну (4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду), а потім місяць перорально 20 мл Тівортіну аспартату (4 г L-аргініну), було зафіксовано поліпшення динаміки потікзалежної вазодилатації та зниження рівня мікроальбумінурії (рисунк).

У цьому дослідженні також вивчали вплив Тівортіну на функцію нирок. Після місячної терапії у групі L-аргініну ШКФ підвищилася з 68,3 до 71,2 мл/хв/1,73 м². Водночас у групі контролю спостерігався зворотний результат — ШКФ із 72,3 мл/хв/1,73 м² на початку лікування знизилася до 67,5 мл/хв/1,73 м². Паралельно зменшився індекс резистивності ниркових артерій (RRI): до терапії — 0,68 у.о., після місяця лікування L-аргініном — 0,65 у.о. У групі контролю RRI не змінився.

Таким чином, препарати Тівортін® та Тівортін® аспартат є патогенетично обґрунтованою терапією при ЕД, що попереджає, гальмує прогресування й навіть сприяє регресу ураження органів-мішеней.

АГ та COVID-19

Актуальною на сьогодні тематикою є антигіпертензивна терапія в осіб із COVID-19. Чи варто скасовувати лікування АГ за коронавірусної хвороби? Нещодавно були опубліковані дані рандомізованого клінічного дослідження Вгасе CORONA (n=659), в якому вивчали безпеку блокаторів РААС у хворих на COVID-19. Пацієнтів розділили на дві групи: в одній припиняли приймання блокаторів РААС (іАПФ/БРА), а в іншій — продовжували. Тривалість спостереження становила 30 діб. Частота летальних випадків за будь-яких причин через 30 днів складала 2,7% у групі іАПФ/БРА та 2,8% — відміни препаратів (p=0,95).

Таким чином, скасування/продовження застосування блокаторів РААС не впливало на перебіг COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів, показники смертності від усіх причин та позалікарняні терміни перебування (Lopes, 2020).

Довідка «ЗУ»

Вплив L-аргініну на ендотеліальну дисфункцію та протекцію органів-мішеней при артеріальній гіпертензії

Як відомо, артеріальна гіпертензія (АГ) – один із найпоширеніших та найпотужніших факторів ризику розвитку серцево-судинних патологій. Незважаючи на значну кількість антигіпертензивних препаратів в арсеналі лікарів, смертність від даної групи хвороб продовжує зростати. Так, за даними ВООЗ, в Україні у структурі летальності щороку понад 68% осіб помирають через серцево-судинні захворювання. В абсолютних цифрах це 420-430 тис. людей.

Окрім кардіоваскулярних ризиків (інфаркт міокарда, стенокардія, перенесена операція ревазуляризації, серцева недостатність ІІА-ІІІ), АГ є фактором ризику ураження інших органів-мішеней, зокрема:

- нирок (хронічна хвороба нирок, діабетична нефропатія, гіпертензивне ураження нирок із порушенням їхньої функції);
- периферичних артерій (тяжка ретинопатія);
- центральної нервової системи (ішемічний інсульт, крововилив у мозок, транзиторна ішемічна атака);
- ендокринної системи (цукровий діабет) тощо.

На додаток, при лікуванні АГ протекція органів-мішеней здебільшого лишається поза терапевтичним фокусом.

Це терапевтичне завдання є непростим, але можливим для розв'язання, оскільки ключовою спільною ланкою патогенезу розвитку уражень органів-мішеней потенційно є ендотеліальна дисфункція.

Як відомо, ендотелій вважають окремим органом, загальна маса якого становить 1600-1900 г. Ендотелій складається із близько трильйону клітин, що вистилають зсередини серцево-судинне дерево, загальна довжина якого наближається до семи кілометрів (Курята, 2020). Він виробляє деякі вазоактивні речовини, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові до судинної стінки, а також судинний тонус. Ендотелій також є джерелом вазоконстрикторних факторів, які зрівноважують вплив вазодилаторів на судинний тонус, найважливішим з яких вважається ендотелін-1 (ЕТ-1). Стимулами для секреції ЕТ-1 є низка факторів, а саме: гіпоксія, ангіотензин ІІ, тромбін, гіперхолестеринемія, ліпопротеїни низької щільності, гіперглікемія, кортизон (Воробйова та співавт., 2010).

Своєю чергою до основних вазодилаторів відносяться NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації та простагліцин. NO утворюється у клітинах ендотелію з L-аргініну під дією кальцій-/кальмодулінзалежної ізоформи

NO-синтетази (Полонецький, 2012). Головна роль аргініну – бути незамінним субстратом для NO-синтази, яка каталізує синтез NO в ендотеліоцитах (Bath et al., 2017). Він протидіє тромбоутворенню, знижує рівень холестерину в крові, запобігає розвитку атеросклерозу й істотно покращує функцію ендотелію. Через процес регулювання тону гладкої мускулатури, проникність та мікроциркуляцію судин аргінін знижує АТ і прискорює кровотік, що полегшує доставку кисню до міокарда, головного мозку, кінцівок та інших органів.

Таким чином, впливаючи на ендотеліальну дисфункцію, можливо комплексно охопити протекцію органів-мішеней, що уражаються при АГ. Українські вчені, не поступаючись світовим тенденціям, не залишили цю проблему осторонь та вже отримали власний ґрунтовний досвід щодо впливу L-аргініну на органо-протекцію при АГ. Свідченням цього є дослідження ефективності та безпеки препаратів **Тівортін®** та **Тівортін® аспартат** (корпорація «Юрія-Фарм»). Так, препарат **Тівортін®** у формі розчину для інфузій (1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду) є субстратом для NO-синтази та активує гуанілатциклазу, підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин. Також **Тівортін®** пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, регулює вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження, чинить кислотоутворювальну дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

Тівортін® аспартат у формі орального розчину (1 мл містить L-аргініну аспартату 200 мг) володіє антигіпоксичною, цитопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуювальною дією. Препарат відіграє важливу роль у процесах нейтралізації аміаку та стимуляції виведення його з організму, посилює дезінтоксикаційну функцію печінки. Він чинить гепатопротекторний ефект, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Як донатор NO **Тівортін® аспартат** бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин (Кутовий та співавт., 2014).

Таким чином, застосування препаратів **Тівортін®** та **Тівортін® аспартат** є патогенетично обґрунтованою терапією при ендотеліальній дисфункції.

ТІВОРТІН®

ОРИГІНАЛЬНИЙ ЛІВООБЕРТАЮЧИЙ АРГІНІН ДЛЯ ЗАХИСТУ СУДИН



10 РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тівортін аспартат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу,
курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспартат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100/200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флєбіту місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремний ацидоз, діти до 18 років. БІЗАСМЕДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіролактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапл./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапл./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії 7–10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №УА/9941/01/01, №УА/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ЮРІЯ-ФАРМ

www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



Терапія серцево-судинних патологій та пов'язаних із ними ризиків у хворих на цукровий діабет

Серцево-судинні захворювання атеросклеротичного генезу (АССЗ) є основними причинами захворюваності та смертності через ССЗ в осіб із цукровим діабетом (ЦД). Коморбідні артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемія у пацієнтів із ЦД 2-го типу – очевидні фактори ризику розвитку АССЗ. Американська діабетична асоціація (АДА) на основі сучасних доказових даних розробила стандарти надання медичної допомоги особам із ЦД, що включають, зокрема, практичні рекомендації з діагностики та лікування ССЗ і пов'язаних із ними ризиків у хворих на ЦД. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень настанови, опублікованої у виданні *Diabetes Care* (2020; 43 (1): S111-S134).

У багатьох дослідженнях було доведено ефективність контролю окремих факторів серцево-судинного (СС) ризику для запобігання або уповільнення розвитку АССЗ у пацієнтів із ЦД. Результати потужної модифікації факторів ризику в осіб із ЦД засвідчили, що показники 10-річного ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) серед дорослих американців із ЦД за останнє десятиліття значно знизилися, як і захворюваність на ІХС та смертність (Ali et al., 2013; Buse et al., 2007; Gaede et al., 2008).

Серцева недостатність (СН) – ще одна основна причина захворюваності та летальності через ССЗ. Нещодавні дослідження виявили, що частота госпіталізації з приводу СН (з огляду на вік і стать) була вдвічі вищою у пацієнтів із ЦД, ніж без нього (Cavender et al., 2015; McAllister et al., 2018). Також було показано, що при застосуванні інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) в осіб із ЦД 2-го типу, більшість з яких мали АССЗ, вдалося досягти зниження частоти госпіталізації через СН (Zinman et al., 2015; Neal et al., 2018).

Фактори СС-ризiku в осіб із ЦД

Для профілактики та лікування як АССЗ, так і СН слід систематично оцінювати фактори СС-ризiku принаймні щорічно у всіх хворих на ЦД. До них відносять ожиріння / зайву вагу, АГ, дисліпідемію, куріння, сімейний анамнез ранньої ІХС, хронічну хворобу нирок та альбумінурію. Для оцінки 10-річного ризику розвитку ССЗ використовують шкалу Американської колегії кардіологів / Американської асоціації серця (АСС/АНА). Аналізують такі показники, як стать, раса, рівень загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, артеріального тиску (АТ), наявність призначеної антигіпертензивної терапії, ЦД, шкідливих звичок (куріння).

Пацієнти з АГ та ЦД

АГ, яка визначається як стійкий АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., часто зустрічається серед пацієнтів із ЦД. АГ є основним фактором ризику як АССЗ, так і мікросудинних ускладнень. За даними багатьох досліджень, антигіпертензивна терапія знижує частоту ССЗ, СН та мікросудинних подій (de Boer et al., 2017).

Скринінг та діагностика

АТ слід вимірювати при кожному візиті до лікаря. У пацієнтів із підвищеним АТ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) потрібно виконати низку вимірювань для підтвердження АГ (рівень доказовості В). Усі хворі на АГ та ЦД мають контролювати свій АТ у домашніх умовах (рівень доказовості В) (Bobrie et al., 2001; Segal et al., 2005; Omboni et al., 2013).

Цілі лікування

У пацієнтів із ЦД та АГ необхідно визначити індивідуальні цільові показники АТ шляхом прийняття спільного рішення з огляду на СС-ризик, можливі

несприятливі ефекти антигіпертензивних препаратів та побажання пацієнта (рівень доказовості С). У хворих даної групи із вищою імовірністю СС-подій (наявне АССЗ або 10-річний ризик $\geq 15\%$) цільовий рівень АТ становить $<130/80$ мм рт. ст. за можливості безпечного досягнення (рівень доказовості С).

В осіб із ЦД та АГ з нижчою імовірністю СС-ускладнень (10-річний ризик АССЗ $<15\%$) слід досягти цільового АТ $<140/90$ мм рт. ст. (рівень доказовості А). У вагітних із ЦД та раніше виявленою АГ цільове значення АТ має становити $\leq 135/85$ мм рт. ст. для зниження ризику зловиясної АГ (рівень доказовості А) та мінімізації порушень розвитку плода (рівень доказовості Е) (Ettihad et al., 2016; Thomopoulos et al., 2017; Xie et al., 2016).

Результати стандартного й інтенсивного контролю АТ в осіб із ЦД у межах рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), клінічні переваги та ризики представлені у таблиці.

Терапевтичні стратегії

Модифікація способу життя

Модифікація способу життя є важливою складовою лікування АГ, оскільки допомагає знизити АТ, підвищує ефективність деяких антигіпертензивних препаратів, сприяє іншим аспектам нормального обміну речовин та стану судин. Для пацієнтів з АТ $>120/80$ мм рт. ст. необхідні зміни способу життя включають зменшення маси тіла за надмірної ваги або ожиріння, спеціальний режим харчування, що передбачає антигіпертензивний ефект дієти (DASH), а саме зменшення споживання солі та збільшення – калію, поміrne вживання алкоголю та підвищення фізичної активності (рівень доказовості А). План модифікації способу життя повинен бути розроблений спільно лікарем

та пацієнтом й обговорюватися як частина лікування ЦД (Sacks et al., 2001; James et al., 2014).

Фармакологічні втручання

Початкове лікування хворих на ЦД залежить від тяжкості АГ (рисунк) (Bakris et al., 2009; Webster et al., 2018). Пацієнтам із підтвердженим офісним АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., окрім коригування способу життя, слід швидко призначити фармакотерапію при своєчасному титруванні доз препаратів для досягнення цільового АТ (рівень доказовості А). В осіб із підтвердженим офісним АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст., на додачу до модифікації способу життя, потрібен швидкий початок медикаментозного лікування зі своєчасним титруванням доз двох препаратів або комбінації ліків в одній таблетці, що продемонстрували зменшення СС-подій у хворих на ЦД (рівень доказовості А) (Bangalore et al., 2007).

Терапія АГ має включати класи лікарських засобів, що здатні знижувати СС-ускладнення у пацієнтів із ЦД, як-то інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), тіазидоподібні діуретики або блокатори кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридинового ряду (рівень доказовості А) (Catala-Lopez et al., 2016; Palmer et al., 2015; Weber et al., 2010). Для досягнення цільового рівня АТ зазвичай необхідне застосування комплексної терапії. Однак не рекомендоване сумісне використання іАПФ/БРА та комбінації іАПФ або БРА із прямими інгібіторами реніну через відсутність додаткової користі щодо зменшення СС-подій та ймовірність зростання частоти побічних ефектів, як-от гіперкаліємія, синкопе та гостре ураження нирок (рівень доказовості А) (Yusuf et al., 2008; Fried et al., 2013; Makani et al., 2013).

Інгібітор АПФ або БРА у максимально переносимому дозуванні для лікування

АТ є рекомендованою терапією АГ першої лінії у пацієнтів із ЦД, коли при аналізі співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі останній становить ≥ 300 мг/г (рівень доказовості А) або $30\text{--}299$ мг/г (рівень доказовості В). Для осіб з альбумінурією (співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі ≥ 30 мг/г) початкове лікування має включати іАПФ або АРБ, щоб знизити ризик розвитку прогресувальної хвороби нирок (de Boer et al., 2017).

Якщо спостерігається непереносимість одного класу препаратів, його слід замінити на інший (рівень доказовості В). У пацієнтів, які отримують лікування іАПФ, БРА або діуретиком, варто контролювати рівень креатиніну / розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та вміст калію у сироватці крові принаймні щороку (рівень доказовості В).

Пацієнти з резистентною АГ

Резистентна АГ визначається як АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. незважаючи на терапевтичний підхід, що включає модифікацію способу життя, застосування діуретика та двох інших антигіпертензивних засобів різних класів в адекватних дозах. Перш ніж діагностувати резистентну АГ, слід виключити низку інших станів, зокрема недотримання режиму лікування, АГ білого халату та вторинну АГ. Загалом слід виявити та усунути перешкоди, що заважають належному комплаєнсу, з-поміж яких висока вартість ліків, побічні ефекти.

У пацієнтів з АГ, в яких не вдається досягти цільового рівня АТ за приймання трьох класів антигіпертензивних препаратів (включно з діуретиками), слід розглянути доцільність лікування антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (рівень доказовості В) (Piessu et al., 2015). Останні також зменшують альбумінурію та мають додаткові СС-переваги (Bakris et al., 2015; Williams et al., 2015; Filippatos et al., 2016). Однак додавання АМР до лікування, що включає іАПФ або БРА, може підвищити ризик гіперкаліємії. Це підкреслює важливість регулярного моніторингу рівня креатиніну та калію в сироватці крові пацієнтів.

Таблиця. Результати РКД стандартного й інтенсивного контролю АТ

РКД	Популяція пацієнтів	Інтенсивний контроль АТ	Стандартний контроль АТ	Клінічні наслідки
ACCORD BP (Cushman et al., 2010)	4733 учасники віком 40-79 років із ЦД 2-го типу із раніше виявленими ССЗ або множинними факторами СС-ризiku	Цільовий САТ: <120 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: $119,3/64,4$ мм рт. ст.	Цільовий САТ: $130\text{--}140$ мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: $130,5/70,5$ мм рт. ст.	Відсутній позитивний ефект у комбінованій первинній кінцевій точці: нефатальні ІМ, інсульт та смерть через ССЗ. Ризик інсульту знизився на 41% при інтенсивному контролі АТ, який не підтримувався після активного лікування протягом подальшого спостереження. Несприятливі явища частіше спостерігаються у групі інтенсивного контролю АТ, особливо підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та порушення балансу електролітів.
ADVANCE BP (Patel et al., 2007)	11 140 учасників віком ≥ 55 років із ЦД 2-го типу з раніше виявленими ССЗ або множинними факторами СС-ризiku	Лікування: комбінація периндоприлу та індапаміду в фіксованих дозах в одній таблетці. Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: $136/73$ мм рт. ст.	Контроль: плацебо. Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: $141,6/75,2$ мм рт. ст.	При лікуванні ризик первинної комбінованої кінцевої точки, що включала макро- та мікросудинні події (9%), смерть за будь-яких причин (14%), через ССЗ (18%), знизився. У 6-річному обсерваційному спостереженні Kannel et al. (2008) було виявлене зниження ризику смерті у групі лікування, який все ж лишався значущим.
HOT (Hansson et al., 1998)	18 790 учасників, зокрема 1501 із ЦД	Цільовий ДАТ: ≤ 80 мм рт. ст.	Цільовий ДАТ: ≤ 90 мм рт. ст.	Загалом переваг щодо СС-системи при інтенсивнішому контролі АТ не виявлено. У субпопуляції хворих на ЦД інтенсивний контроль ДАТ асоціювався зі значним зниженням СС-ризiku (51%).
SPRINT (Wright et al., 2015)	9361 учасник без ЦД	Цільовий САТ: <120 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ: $121,4$ мм рт. ст.	Цільовий САТ: <140 мм рт. ст. Досягнутий (середній) САТ: $136,2$ мм рт. ст.	При інтенсивному контролі САТ мало місце зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки на 25% (ІМ, ГКС, інсульт, СН та смерть через ССЗ). Інтенсивний контроль АТ зумовлював зниження ризику смерті на 27%. Інтенсивна терапія підвищувала ризик порушення балансу електролітів та гострого ураження нирок.

Примітки: САТ – систолічний АТ, ДАТ – діастолічний АТ. Адаптовано за ADA, 2020.

Контроль рівня ліпідів у крові

Для зниження факторів ризику розвитку АССЗ пацієнтам рекомендовано модифікацію способу життя з акцентом на втраті ваги (за наявності показань), застосування середземноморської дієти або DASH, зменшення споживання насичених і трансжирів та збільшення – ненасичених жирних кислот омега-3, в'язкої розчинної клітковини, рослинних станолів/стеринів (Jensen et al., 2014; Estruch et al., 2018). Також хворим на ЦД доцільно підвищити фізичну активність для поліпшення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ (*рівень доказовості А*). На додаток, в осіб із підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ; ≥ 150 мг/дл, чи 1,7 ммоль/л) та/або низьким ХС ЛПНЩ (<40 мг/дл, чи 1,0 ммоль/л для чоловіків і <50 мг/дл, або 1,3 ммоль/л для жінок) необхідними є значне коригування способу життя та оптимізування контролю глікемії (*рівень доказовості С*) (Eckel et al., 2013).

У дорослих пацієнтів, які не отримують статинів або іншої гіполіпемічної терапії, доцільно проводити контроль ліпідного профілю під час діагностики ЦД, при першому медичному обстеженні та кожні п'ять років, якщо вони молодше 40 років, або частіше за наявності показань (*рівень доказовості Е*). Крім того, моніторинг ліпідного профілю необхідний на початку приймання статинів або інших ліпідознижувальних препаратів, через 4-12 тижнів після нього або у разі зміни дозування, а також надалі щорічно, оскільки це допоможе контролювати відповідь на терапію та інформувати про комплаєнс (*рівень доказовості Е*) (Chasman et al., 2004; Meek et al., 2012).

Лікування статинами

Первинна профілактика

У хворих віком 40-75 років, що страждають на ЦД без АССЗ на додаток до модифікації способу життя рекомендовано застосовувати статинотерапію помірної інтенсивності (*рівень доказовості А*) (Collins et al., 2003; Taylor et al., 2013; Carter et al., 2013). У пацієнтів віком 20-39 років із ЦД з додатковими факторами ризику розвитку АССЗ може бути доцільним розпочати лікування статинами разом із коригуванням способу життя (*рівень доказовості С*) (Mihaylova et al., 2012; Baigent et al., 2005).

В осіб із ЦД групи підвищеного ризику, особливо тих, хто має множинні чинники ризику АССЗ або віком 50-70 років, доцільною є високоінтенсивна статинотерапія (*рівень доказовості В*) (Baigent et al., 2010). У дорослих пацієнтів із ЦД та 10-річним ризиком виникнення АССЗ $\geq 20\%$ слід розглянути додавання езетимібу до максимально переносимих доз статинів для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (*рівень доказовості С*) (Grundy et al., 2019).

Вторинна профілактика

У пацієнтів будь-якого віку із ЦД та АССЗ до модифікації способу життя доцільно додати високоінтенсивну статинотерапію (*рівень доказовості А*) (Zinman et al., 2015; Cannon et al., 2004, 2015). В осіб із ЦД та АССЗ, які входять до групи дуже високого ризику та мають ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл при використанні статину в максимально переносимій дозі, варто розглянути проведення додаткової терапії для зниження рівня ЛПНЩ (наприклад, езетимібом або інгібітором PCSK9) (Sabatine et al., 2017; Giugliano et al., 2018). Езетиміб може мати переваги через нижчу вартість. У хворих із непереносимістю високоінтенсивного лікування слід застосовувати статини в максимально переносимій дозі (*рівень доказовості Е*).

У пацієнтів >75 років із ЦД, які вже перебувають на терапії статинами, доцільно її продовжувати (*рівень доказовості В*).

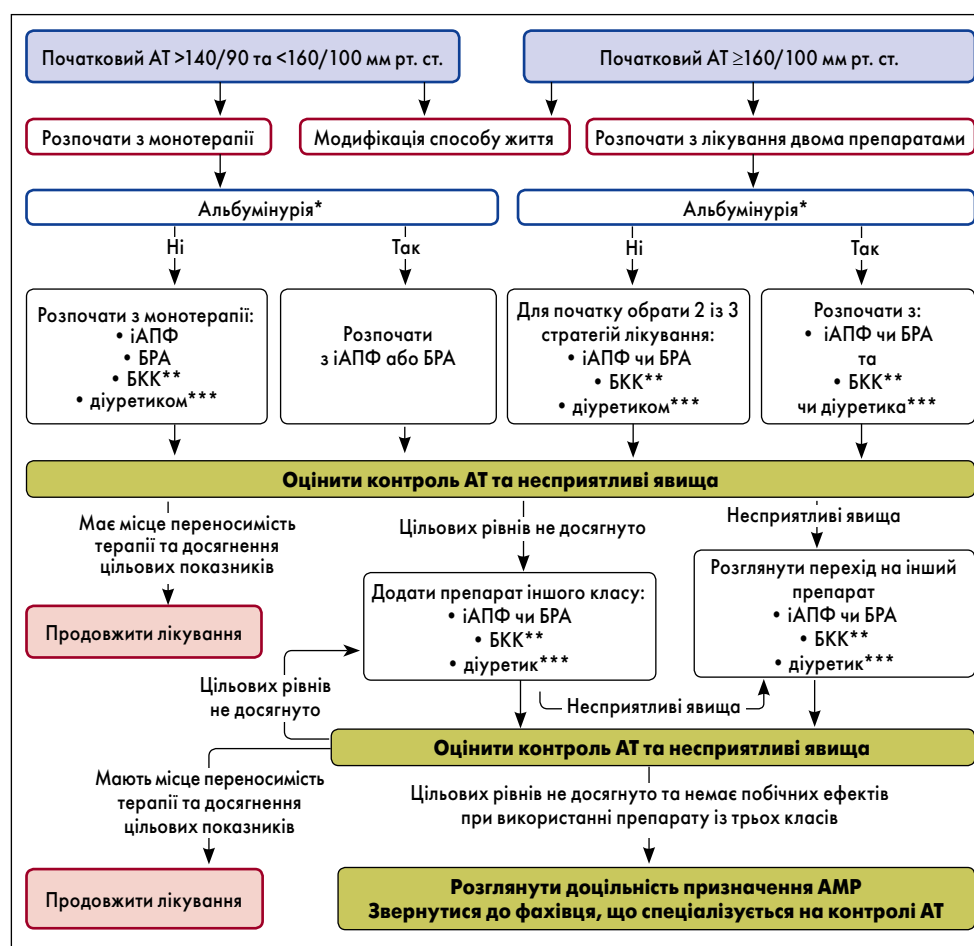


Рисунок. Рекомендації щодо лікування підтвердженої АГ у пацієнтів із ЦД

Примітки: * іАПФ або БРА рекомендовані для лікування АГ у пацієнтів, в яких при аналізі співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі останній становить 30-299 мг/г та настійно рекомендовані – за креатиніну ≥ 300 мг/г. ** БКК дигідропіридинового ряду. *** Тіазидоподібний діуретик; препарати тривалої дії, показані для зменшення СС-подій, як-то хлорталідон та індапамід. Адаптовано за de Boer et al. (2017).

Якщо хворі даної вікової категорії ще не отримують лікування статинами, слід розглянути початок терапії після обговорення потенційних переваг та ризиків (*рівень доказовості С*). У разі вагітності застосування статинів протипоказане (*рівень доказовості В*).

Комбінована терапія для зниження рівня ХС ЛПНЩ

У рандомізованому контрольованому дослідженні IMPROVE-IT за участю 18 144 пацієнтів віком ≥ 50 років, що нещодавно перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), порівнювали додавання езетимібу до симвастатину порівняно з монотерапією симвастатином. Сумісне застосування езетимібу асоціювалося з відносним поліпшенням на 6,4% та абсолютним зменшенням основних несприятливих СС-подій на 2%. При цьому ступінь покращання був прямо пропорційним зміні рівня ХС ЛПНЩ, який в середньому становив 70 мг/дл при використанні симвастатину та 54 мг/дл у комбінованій групі (Cannon et al., 2015). У хворих на ЦД (27% учасників) поєднання симвастатину в середній дозі (40 мг) та езетимібу (10 мг) продемонструвало значне зниження частоти основних СС-подій при абсолютному зменшенні ризику на 5% та відносному – на 14% порівняно із симвастатином у середній дозі (40 мг) (Giugliano et al., 2018).

У плацебо-контрольованих дослідженнях оцінки додавання інгібіторів PCSK9 еволокумабу та алірокумабу до статинів у максимально переносимих дозах пацієнтам, які мали високий ризик розвитку АССЗ, спостерігалось помірне зниження рівня ХС ЛПНЩ (36-59%). Ці препарати схвалені як допоміжна терапія для пацієнтів з АССЗ або сімейною гіперхолестеринемією, що отримують статини, але потребують додаткового зменшення ХС ЛПНЩ (Moriarty et al., 2014; Zhang et al., 2015). У рандомізоване випробування FOURIER були залучені 27 564 осіб із раніше виявленим АССЗ та високим ризиком, що отримували лікування статинами у максимально переносимих дозах, але все ще мали ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл або ХС не-ЛПНЩ ≥ 100 мг/дл (Sabatine et al., 2015). Результатом застосування підшкірних ін'єкцій

еволокумабу (140 мг кожні два тижні або 420 мг щомісяця) порівняно із плацебо було зниження рівня ХС ЛПНЩ на 59% у групі еволокумабу. Під час середнього періоду спостереження 2,2 року сукупні наслідки у вигляді СС-смерті, ІМ, інсульту, госпіталізації з приводу стенокардії або ревазуляризації мали місце у 11,3 і 9,8% у групах плацебо та еволокумабу відповідно, що становило зниження відносного ризику на 15%. Комбінована кінцева точка СС-смерті, ІМ та інсульту зменшилася на 20%. Важливо зазначити, що подібні переваги спостерігалися у підгрупі пацієнтів із ЦД, яка включала 11 031 особу (Sabatine et al., 2017).

Не було показано, що комбінована терапія статинами та фібратами покращує наслідки АССЗ, тому її зазвичай не рекомендовано призначати (*рівень доказовості А*) (Jones, Davidson, 2005; Ginsberg et al., 2010). Крім того, не отримано доказів, що сумісне використання статину та ніацину забезпечує додаткову СС-користь порівняно із терапією лише статинами, а також може збільшити ризик розвитку інсульту з побічними ефектами, тому зазвичай не рекомендоване (*рівень доказовості А*) (Boden et al., 2011; Landray et al., 2014).

Інші мішені терапії

У хворих із рівнем ТГ натще ≥ 500 мг/дл слід оцінити вторинні причини гіпертригліцеридемії та розглянути можливість призначення фармакотерапії для зниження ризику панкреатиту (*рівень доказовості С*) (Berglund et al., 2012). У дорослих пацієнтів із помірною гіпертригліцеридемією (ТГ натще або ні 175-499 мг/дл) потрібно враховувати й контролювати фактори способу життя (ожиріння, метаболічний синдром), вторинні чинники (ЦД, хронічні захворювання печінки чи нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз), а також звертати увагу на ліки, що підвищують ТГ (*рівень доказовості С*). У хворих на АССЗ або з іншими факторами СС-ризiku, контрольованим ХС ЛПНЩ, але підвищеним вмістом ТГ (135-499 мг/дл), які отримують статини, можна розглянути додавання ікозапент етилу для зниження СС-ризiku (*рівень доказовості С*).

Антитромбоцитарна терапія

Показано, що ацетилсаліцилова кислота (АСК) є ефективною та настійно рекомендована для зменшення СС-захворюваності та смертності у пацієнтів із високим ризиком, що перенесли ІМ або інсульт (вторинна профілактика). У первинній профілактиці хворих без попередніх СС-подій переваги є дещо суперечливими (Baigent et al., 2009; Perk et al., 2012).

Лікування АСК у дозі 75-162 мг/добу слід використовувати як стратегію вторинної профілактики у хворих на ЦД та АССЗ в анамнезі (*рівень доказовості А*). У пацієнтів з АССЗ та підтвердженою алергією на АСК слід застосовувати клопидогрель (75 мг/добу) (*рівень доказовості В*). Подвійна антитромбоцитарна терапія (АСК у низьких дозах та інгібітором рецепторів P2Y₁₂) є доцільною протягом року після ГКС (*рівень доказовості А*) і може мати переваги після цього періоду (*рівень доказовості В*) (Vandvik et al., 2012).

Терапію АСК (75-162 мг/добу) можна розглядати як основну стратегію профілактики хворих на ЦД, які мають підвищений СС-ризик, після обговорення з пацієнтом переваг лікування з урахуванням підвищеного ризику кровотечі (*рівень доказовості А*) (Pignone et al., 2006).

Пацієнти із ССЗ та ЦД

У безсимптомних пацієнтів рутинний скринінг щодо наявності ІХС не рекомендований, частково тому, що хворі з високим ризиком вже повинні отримувати інтенсивну фармакотерапію, яка забезпечує подібну до інвазивної ревазуляризації користь (*рівень доказовості А*) (Vax et al., 2006; Boden et al., 2007). Слід розглянути можливість обстеження із приводу розвитку ІХС, якщо у пацієнта виявлено: атипові кардіальні симптоми (як-то безпричинна задишка, дискомфорт у грудях), ознаки або симптоми супутніх судинних патологій, зокрема шуму над сонною артерією, транзиторної ішемічної атаки, інсульту, захворювання периферичних артерій тощо, або аномалії на електрокардіограмі (наприклад, зубці Q) (*рівень доказовості Е*). У пацієнтів зі встановленим АССЗ доцільно розглянути лікування іАПФ чи БРА, щоб зменшити ризик СС-подій (*рівень доказовості В*). У разі наявності інфаркту міокарда в анамнезі потрібно продовжувати приймати β-блокатори принаймні два роки після події (*рівень доказовості В*) (Braunwald et al., 2004; Kezerashvili et al., 2012).

В осіб із ЦД 2-го типу та стабільною СН можна продовжувати застосування метформіну для зниження рівня глюкози, якщо розрахункова ШКФ лишається >30 мл/хв (Eurich et al., 2005). Проте варто уникати його призначення у нестабільних або госпіталізованих хворих на СН (*рівень доказовості В*). У пацієнтів із ЦД 2-го типу з підтвердженим АССЗ або захворюванням нирок рекомендовано використовувати інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) або агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) із доведеною ефективністю при ССЗ як частину режиму глюкозо-знижувальної терапії (*рівень доказовості А*) (Perkovic et al., 2019; Neal et al., 2017; Wiviott et al., 2019).

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та встановленим АССЗ / множинними факторами ризику їхнього розвитку або діабетичною хворобою нирок доцільно застосовувати інгібітори SGLT2 із продемонстрованою користю при ССЗ для зниження ризику серйозних несприятливих СС-подій та госпіталізації з приводу СН (*рівень доказовості А*) (Husain et al., 2019; Gerstein et al., 2019; Holman et al., 2017; Zelniker et al., 2019).

Підготувала **Олена Коробка**

Вплив езетимібу в поєднанні зі статинами на поліпшення ендотеліальної функції після стентування коронарних артерій у пацієнтів з ІХС

Завдяки досягненням у лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ), включно із розвитком фібринолізу та черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ), рівень смертності серед осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) знизився. Це засвідчило важливість фармакотерапії у межах вторинної профілактики для таких пацієнтів. Статини являють собою стандартні препарати для гіполіпідемічної терапії, що також знижують частоту повторних коронарних ускладнень. Проте існує потреба у посиленні лікування статинами для зменшення вірогідності резидуальних коронарних подій. S. Takase et al. провели дослідження, щоб проаналізувати, чи покращує лікування езетимібом у поєднанні зі статинами функцію ендотелію судин-мішеней у хворих на ІХС, що перенесли ЧКВ. Отримані результати опубліковані у виданні *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* (2017; 37: 350-358).

Аналіз результатів скандинавського випробування 4S щодо ефекту симвастатину виявив, що високі показники абсорбції холестерину (ХС) пов'язані з більш частими повторюваними коронарними подіями під час лікування статинами, навіть за еквівалентного рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (Miettinen et al., 1998). У проспективному дослідженні використання високоінтенсивної статинотерапії спричиняло потужніше інгібування синтезу та посилення поглинання ХС (Miettinen et al., 2003). Наведені дані свідчать про наявність потенційного слабкого місця у монотерапії статинами, а саме підвищення абсорбції ХС у кишечнику, що може нівелювати ефект зниження рівня ХС ЛПНЩ і збільшувати поглинання інших атерогенних ліпідів, як-от оксистерини (Brown, Jessup, 1993).

Є дані, що оксистерини, які потрапляли до організму з їжею, прискорювали дестабілізацію атеросклеротичних бляшок у мишей із гіперхолестеринемією (Sato et al., 2012). На цей процес можна вплинути шляхом застосування езетимібу, який сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ, окислених ЛПНЩ та оксистерину в сироватці крові. Езетиміб — препарат, що блокує активність транспортера ХС Niemann-pick C1-Like 1, який переважно експресується в тонкому кишечнику, опосередковує абсорбцію харчового й біліарного ХС та ефективно знижує рівень ХС ЛПНЩ у сироватці крові при використанні окремо або в комбінації зі статинами (Ballantyne et al., 2003).

Ендотеліальна дисфункція коронарних артерій передують атерогенезу і відіграє важливу роль у прогресуванні атеросклерозу та ІХС (Egashira et al., 1993). Вивчення функції ендотелію коронарних судин

є корисним для оцінки захисних ефектів серцево-судинної системи (Flammer et al., 2012). У клінічних дослідженнях було показано, що монотерапія езетимібом покращувала функцію ендотелію периферичних артерій, однак вплив препарату на таку коронарних судин невідомий (Nochioka et al., 2012).

У цьому контексті S. Takase et al. (2017) вирішили провести багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження CuVIC, присвячене застосуванню езетимібу в поєднанні зі статинами з метою поліпшення функції ендотелію коронарних артерій порівняно з монотерапією статинами у пацієнтів після ЧКВ.

Матеріали та методи дослідження

Пацієнтів, яким успішно виконали ЧКВ (n=260), рандомізували для отримання монотерапії статинами (група S, n=131) або езетимібу в комбінації зі статинами (група E + S, n=129). Із комплексного аналізу було виключено двоє хворих, які не застосовували монотерапію статинами у групі S. Автори оцінювали дисфункцію, недостатність судин-мішеней протягом досліджуваного періоду та ендотеліальну дисфункцію коронарних артерій за допомогою внутрішньокоронарного тестування на ацетилхолін (АХ) при проведенні рутинної коронарної ангіографії через 6-8 місяців після ЧКВ (Cutlip et al., 2007). На вихідному рівні учасники обох груп були зіставними за демографічними характеристиками, факторами ризику ураження коронарних артерій та фармакотерапією.

Стентовані коронарні артерії (права коронарна артерія, передня низхідна або обвідна гілки лівої коронарної артерії) були зареєстровані як судини-мішені у 42 (33%), 66 (51%) та 21 пацієнта (16%) у групі S та у 30 (23%), 79 (61%) та 20 (16%) — у групі E + S відповідно.

Не було значних відмінностей між групами лікування щодо кількості стентів, діаметра та довжини стентів у судинах-мішенях.

Результати дослідження

Оцінка клінічних та лабораторних параметрів

За протоколом дослідження, мета статинотерапії полягала у досягненні еквівалентних цільових рівнів ХС ЛПНЩ ($\leq 2,6$ ммоль/л) згідно з рекомендаціями Японського товариства атеросклерозу (JAS) (Teramoto et al., 2013).

У 2019 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) та Європейське товариство з атеросклерозу (EAS) розробило оновлені рекомендації щодо менеджменту пацієнтів із дисліпідеміями. У даних настановах були задекларовані нові цільові рівні ХС ЛПНЩ. Так, цільовий рівень ХС ЛПНЩ для хворих групи дуже високого СС-ризiku було знижено до $<1,4$ ммоль/л, високого СС-ризiku — до $<1,8$ ммоль/л, помірного СС-ризiku — до $2,6$ ммоль/л. Для осіб низького СС-ризiku цільовий рівень залишився без змін: $<3,0$ ммоль/л. Для пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ, які перенесли дві СС-події протягом двох років на тлі статинотерапії, рекомендовано розглянути цільовий рівень ХС ЛПНЩ $<1,0$ ммоль/л. (Прим. ред.)

У межах дослідження статини у вищих дозах частіше використовували у групі S, ніж E + S. Показники ліпідного профілю й інші лабораторні параметри у хворих обох груп лікування на вихідному рівні та при подальшому спостереженні наведені у таблиці 1.

У двох групах спостерігалися значущі відмінності щодо змін вмісту загального ХС, ХС ЛПНЩ та аполіпопротеїну В. Рівні маркерів поглинання ХС кампестерину та ситостерину суттєво зростали у групі S, тоді як у групі E + S — знижувалися. Концентрація латостерину незначно збільшувалася у групі E + S, де застосовували помірні або нижчі дози статинів. Унаслідок окисної модифікації ЛПНЩ у сироватці крові малоновим диальдегідом (МДА-ЛПНЩ) утворювався окислений ХС ЛПНЩ, який знижувався при додатковому лікуванні езетимібом порівняно з монотерапією статинами. Дослідники зафіксували значне зниження рівня загального оксистерину, 5 β -/6 β -епоксихолестерину, 4 β -/7 β -/27-гідроксихолестерину в групі E + S, тоді як зміни у групі S були відсутні.

Середня тривалість спостереження від вихідного рівня до контрольної коронарографії становила 203 та 204 дні у групах S та E + S відповідно. До первинного аналізу результатів були включені 112 пацієнтів групи S та 109 — групи E + S. Кумулятивний коефіцієнт відсіву склав 14,3%, а статистична потужність аналізу підтримувалася на рівні $>80\%$.

Клінічні наслідки щодо дисфункції судин-мішеней та ендотелію коронарних артерій

Аналіз первинних результатів та складових комбінованої кінцевої точки через 6-8 місяців лікування показаний на рисунку та у таблиці 2. Частота дисфункції судин-мішеней під час спостереження у групі S становила 62%, у групі E + S — 43%, а їхня недостатність була у групі S — 21% та у групі E + S — 12%. Сукупна частота реваскуляризації судин-мішеней, спричиненої ішемією, склала 20 та 12% у групах S і E + S відповідно. При внутрішньокоронарному тестуванні на АХ серед пацієнтів без недостатності судин-мішеней частота ендотеліальної дисфункції коронарних артерій становила 52 і 35% у групах S і E + S відповідно.

Табл. 1. Ліпідний профіль та інші лабораторні показники у досліджуваних групах лікування на вихідному рівні та при подальшому спостереженні

	Група S (n=108-128)			Група E + S (n=105-129)			Значення p (ANCOVA), групи S vs E+S
	На початку	Подальше спостереження	Значення p (парний t-критерій)	На початку	Подальше спостереження	Значення p (парний t-критерій)	
Загальний оксистерин, нг/мл	1172 $\pm$ 1125	1782 $\pm$ 1271	0,9048	1854 $\pm$ 1359	1558 $\pm$ 1049	0,0191	<0,0001
Загальний ХС, ммоль/л	4,5 $\pm$ 1,0	4,1 $\pm$ 0,7	<0,0001	4,3 $\pm$ 0,95	3,7 $\pm$ 0,8	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,6 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,6	<0,0001	2,5 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,6	<0,0001	<0,0001
Аро В, ммоль/л	0,0014 $\pm$ 0,0004	0,0013 $\pm$ 0,0003	0,0026	0,0014 $\pm$ 0,0003	0,0012 $\pm$ 0,0003	<0,0001	0,0036
вчСРБ, мг/л	4,70 $\pm$ 3,70	1,61 $\pm$ 2,50	<0,0001	4,46 $\pm$ 3,63	1,25 $\pm$ 1,86	<0,0001	0,2186
МДА-ЛПНЩ, од/л	71 $\pm$ 26	73 $\pm$ 30	0,4528	69 $\pm$ 28	64 $\pm$ 25	0,1688	0,0156

Примітки: Аро В — аполіпротеїн В, вчСРБ — високочутливий С-реактивний білок, МДА-ЛПНЩ — окисна модифікація ЛПНЩ малоновим диальдегідом.

Табл. 2. Складові первинної та вторинної кінцевих точок			
	Група S (n=112)	Група E + S (n=109)	Значення р
Дисфункція судин-мішеней, n (%)	69 (62)	47 (43)	0,0059
Недостатність судин-мішеней, n (%)	23 (21)	13 (12)	0,0831
ІМ, пов'язаний із судинами-мішенями	1 (0.9)	0 (0)	0,3228
Реваскуляризація судин-мішеней	22 (20)	13 (12)	0,1162
	Група S (n=89)	Група E + S (n=96)	
Ендотеліальна дисфункція коронарних артерій / позитивні результати тестування на АХ, n (%)	46 (52)	34 (35)	0,0256

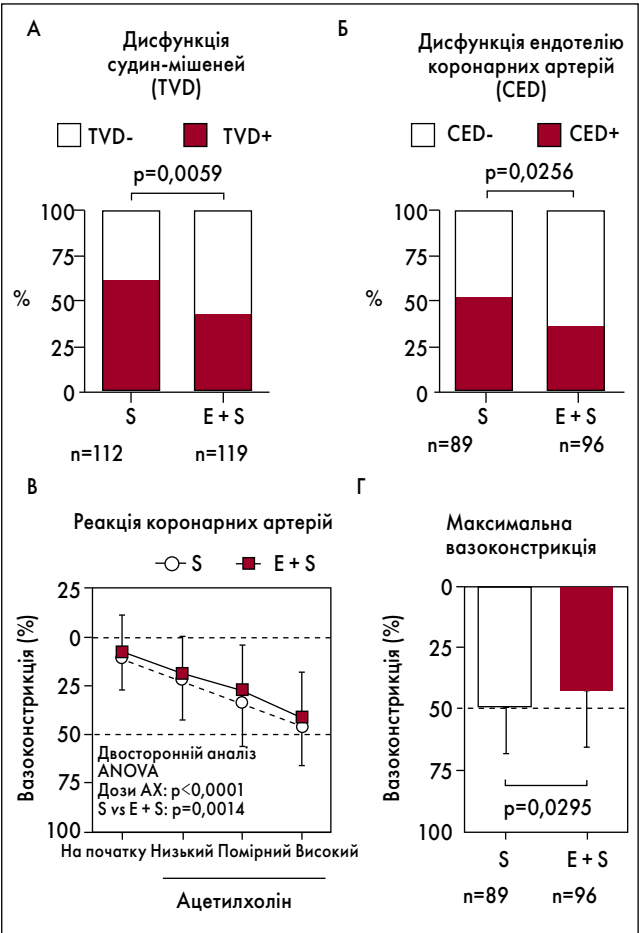
Примітки: ІМ – інфаркт міокарда.

Лікування езетимібом суттєво зменшувало вазоконстрикцію, викликану застосуванням додаткових доз АХ. Максимальне звуження судин, зумовлене використанням низьких, середніх або високих доз АХ у кожного учасника, становило 49±19% у групі S та 43±23% у групі E + S. Це свідчило про те, що гіполіпемічна терапія езетимібом та статинами зменшувала ендотеліальну дисфункцію коронарних артерій.

Аналіз ризику дисфункції судин-мішеней та вмісту ХС ЛПНЩ у підгрупах після лікування

Аналіз ризику дисфункції судин-мішеней за базовими характеристиками хворих показав, що користь від додаткового застосування езетимібу була суттєвою у таких підгрупах: чоловіки та пацієнти віком ≥65 років, особи з метаболічним синдромом, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, металевим стентом, відсутністю цукрового діабету та рівнем С-реактивного білка <0,2 мг/дл.

Для проведення спеціального аналізу після лікування дослідники згенерували підгрупи шляхом зіставлення рівнів ХС ЛПНЩ у співвідношенні 1:1. 3-поміж 62 суб'єктів у кожній групі з еквівалентним



рівнем ХС ЛПНЩ (1,9±0,008 ммоль/л) частота дисфункції судин-мішеней при подальшому спостереженні була значно нижчою у групі E + S (37% порівняно із 58% у групі S). Частота ендотеліальної дисфункції коронарних артерій серед пацієнтів без недостатності судин-мішеней становила 48 та 28% у групах S і E + S відповідно.

Концентрація загального оксистерину, яка не змінилася у відповідь на монотерапію статинами, суттєво зменшилася при застосуванні езетимібу та статинів: у групі S (-8%) – з 1772±1125 до 1626±114 нг/мл, а в групі E + S (-22%) – з 1854±1359 до 1453±114 нг/мл.

Слід зауважити, що у підгрупах з еквівалентним рівнем ХС ЛПНЩ більші концентрації оксистерину та ХС ЛПНЩ після лікування були пов'язані з вищою частотою ендотеліальної дисфункції коронарних артерій. Це підтверджує той факт, що значний рівень оксистерину та ХС ЛПНЩ може спричинити розвиток ендотеліальної дисфункції. Езетиміб у комбінації зі статинами суттєво знижував вміст оксистерину, ХС ЛПНЩ і МДА-ЛПНЩ та, відповідно, поліпшував ендотеліальну функцію.

Обговорення

Первинні висновки дослідження CuVIC полягали в тому, що гіполіпемічне лікування езетимібом у комбінації зі статинами порівняно з монотерапією статинами чинило наступні ефекти:

1. Зниження рівня ХС ЛПНЩ, навіть при додаванні езетимібу до статинів у низьких дозах.

2. Зменшення дисфункції судин-мішеней, зокрема частоти летальних випадків внаслідок ураження судин-мішеней, нефатального інфаркту міокарда, повторної реваскуляризації, зумовленої ішемією, та ендотеліальної дисфункції коронарних артерій серед хворих на ІХС після ЧКВ.

3. Зниження рівня атерогенних ліпідів, зокрема оксистеринів та окислених ЛПНЩ.

Зниження дисфункції судин-мішеней свідчить про сприятливий ефект езетимібу в поєднанні зі статинами, що може сприяти зменшенню майбутніх серцево-судинних подій. Цей висновок підтверджується результатами дослідження IMPROVE-IT, де було показано, що додавання езетимібу до терапії симвастатином знижувало рівень ХС ЛПНЩ і частоту серцево-судинних ускладнень, включно з інфарктом міокарда, порівняно з монотерапією симвастатином у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (Cannon et al., 2015).

Метааналіз досліджень продемонстрував, що зниження ризику серцево-судинних подій пропорційне зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ (Cannon et al., 2015; Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, 2012). Це підтверджує концепцію «чим нижче, тим краще» та основний принцип ліпідознижувальної терапії.

На додаток, у дослідженні PRECISE-IVUS спостерігалися додаткові ефекти езетимібу щодо зменшення об'єму коронарних атеросклеротичних бляшок при одночасному використанні зі статинами, особливо у хворих на гострий коронарний синдром (Tsujita et al., 2015).

Висновки

Результати дослідження CuVIC показали, що застосування езетимібу разом зі статинами порівняно з монотерапією статинами поліпшувало функціональні прогнози хворих на ІХС шляхом зменшення дисфункції ендотелію у стентованих коронарних артеріях. Окрім того, що гіполіпемічне лікування здатне, принаймні частково, знижувати ендотеліальну дисфункцію завдяки зменшенню вмісту окислених ЛПНЩ, інгібітор абсорбції ХС езетиміб чинить сприятливий вплив щодо підтримання функції ендотелію коронарних артерій за рахунок зниження рівня оксистерину. Це своєю чергою дозволяє знизити ризик розвитку вірогідних серцево-судинних подій у цій когорті пацієнтів у майбутньому.

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, 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

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 зберігання.** 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 паці. **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 Мерезонос 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

Застосування фебуксостату в пацієнтів із хронічною хворобою нирок та гіперурикемією

Гіперурикемію визначають як збільшення концентрації уратів у сироватці крові до більш ніж 6,8-7,0 мг/дл. Цей клінічний симптом є дуже поширеним у всьому світі й асоційований із розвитком низки захворювань і станів, як-от метаболічний синдром і серцево-судинна патологія, включно з артеріальною гіпертензією (АГ) та основними кардіоваскулярними подіями. Доведено, що безсимптомна гіперурикемія є незалежним фактором ризику хронічної хвороби нирок (ХХН), що визначається як порушення функції або структури нирок тривалістю більш ніж три місяці з негативними наслідками для здоров'я. Однак роль гіперурикемії у прогресуванні ХХН лишається не до кінця зрозумілою. Т.-С. Lin et al. провели аналіз досліджень для оцінки ефективності та безпеки фебуксостату – уратознижувального засобу першого вибору для лікування осіб із ХХН і гіперурикемією. Отримані результати опубліковані у виданні Medicine (2019; 98 (29): e16311).

Відповідно до настанови Американського коледжу ревматологів (ACR, 2012), фармакологічну уратознижувальну терапію (УЗТ) рекомендовано пацієнтам із поточною гіперурикемією та перенесеними нападами подагри (Khanna et al., 2012). Однак через відсутність досліджень причинно-наслідкового зв'язку між гіперурикемією та прогресуванням системних захворювань, включно з АГ, кардіоваскулярними патологіями та ХХН, досі неясно, чи слід лікувати гіперурикемію за наявності хвороб, що не пов'язані з подагрою (Stamp, Dalbeth, 2011).

Стосовно ХХН, дослідження на тваринах показали, що зниження рівня сечової кислоти може поліпшити роботу нирок (Kosugi et al., 2009; Kang, 2002). За результатами деяких клінічних випробувань, гіперурикемія є незалежним фактором ризику хвороби нирок, і зменшення концентрації сечової кислоти може уповільнити її прогресування (Bellomo et al., 2010; Obermayr et al., 2008). Інші ж дані свідчать про те, що цей показник пов'язаний із ХХН, але не обов'язково її прогресуванням (Madero et al., 2009; Sturm et al., 2008; Eleftheriadis et al., 2017).

У межах УЗТ першої лінії в пацієнтів із подагрою застосовують інгібітори ксантиноксидази, зокрема алопуринол та фебуксостат (Khanna et al., 2012). Алопуринол використовують із 1960-х рр. минулого століття для лікування гіперурикемії, однак слід зауважити, що він асоційований із низкою побічних ефектів (Li et al., 2016). Окрім незначних подій, як-то шлунково-кишкові розлади та легкий висип, алопуринол може призводити до розвитку тяжких станів, включно з еритродермією, синдромом Стівенса – Джонсона, токсичним епідермальним некролізом тощо (Ramasamy et al., 2013). На додачу, ризик реакції гіперчутливості до алопуринолу вищий у популяції пацієнтів, що страждають на ССЗ або хворобу нирок (Yang et al., 2015).

На противагу, фебуксостат є новим інгібітором ксантиноксидази, що затверджений Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) 2009 р. Мережевий метааналіз показав, що фебуксостат має вищу ефективність, ніж алопуринол в осіб із гіперурикемією з/без подагри (Li et al., 2016). Крім того, дослідження продемонстрували, що фебуксостат рідше спричиняє побічні явища порівняно з алопуринолом (Tayag et al., 2012). Фебуксостат переважно метаболізується у печінці, тоді як алопуринол здебільшого виводиться через нирки, тож у пацієнтів із ХХН

може знадобитися корекція дози останнього (El-Zawawy et al., 2010; Stamp, Chapman, 2014). Фебуксостат же показав доведену ефективність та безпеку в осіб із помірною і тяжкою нирковою недостатністю, тому корегування дози у цих хворих не потрібне (Shibagaki et al., 2014; Hira et al., 2015).

С. Lin et al. (2019) виконали систематичний огляд досліджень та метааналіз даних для детальнішої оцінки ефективності та безпеки фебуксостату в пацієнтів із ХХН та гіперурикемією.

Матеріали й методи дослідження Критерії включення та виключення, аналіз даних

У базах даних MEDLINE, PubMed, EMBASE та Cochrane автори провели пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), опублікованих із 2015 до 2018 рр., в яких оцінювали ефективність фебуксостату порівняно з контролем в осіб із ХХН та гіперурикемією. Загалом було знайдено 528 випробувань; до аналізу увійшли 11 робіт із загальною кількістю 1317 учасників, що відповідали наступним критеріям (Alshahawey et al., 2017; Kimura et al., 2018; Mukri, 2018):

- проводилася оцінка ефективності та безпеки фебуксостату в осіб із ХХН;
- чітко зафіксовані критерії включення та виключення для відбору пацієнтів;
- належним чином задокументовані дозування та тривалість лікування в основній та контрольній групах;
- РКД.

Дослідження були виключені з аналізу, якщо необхідні результати не були чітко зафіксовані або отримання чи обчислення відповідних даних виявилось неможливим.

Для оцінки ефективності та безпеки фебуксостату при гіперурикемії у хворих на ХХН використовували такі показники: рівень сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), високочутливий С-реактивний білок (вЧСРБ), систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТ), несприятливі явища протягом періоду лікування та спостереження. Ризик систематичної похибки у кожному дослідженні аналізували за допомогою спеціального інструмента з кокранівських рекомендацій щодо систематичних оглядів втручань (Higgins, Green, 2011).

Дозування фебуксостату в усіх включених до метааналізу роботах становило від 10 до 80 мг/добу. У групі контролю в більшості досліджень пацієнти отримували плацебо. У двох дослідженнях порівнювали ефективність та безпеку фебуксостату з алопуринолом, в одному – із бензбромароном (Sezai et al., 2015; Tanaka et al., 2015; Yu et al., 2018).

Статистичний аналіз

Метааналіз із використанням моделі випадкових ефектів проводили у разі доступності даних щодо результату з ≥ 1 дослідження. Величину ефекту визначали як різницю середніх значень (РСЗ) між групами лікування та контролю. За потреби стандартні відхилення було оцінено на основі наданих меж довірчого інтервалу (ДІ), стандартної похибки або показників діапазону. Середнє значення та стандартну похибку визначали за допомогою методу оцінки перцентилів. Гетерогенність фіксували за допомогою кокранівських критеріїв Q та I^2 , зведену статистику було надано з 95% ДІ. Для аналізу використовували двосторонній тест, значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати дослідження Оцінка рівня уратів, креатиніну сироватки та АТ

У низці досліджень було отримано результати зміни концентрації уратів у сироватці крові (Sircar et al., 2015; Tsuruta et al., 2015; Beddhu et al., 2016). У пацієнтів, які застосовували фебуксостат, спостерігалось суттєвіше зниження даного показника, ніж у групі контролю та при порівнянні з іншими препаратами УЗТ (Sezai et al., 2015; Yu et al., 2018). За переважною більшістю даних статистично значущої різниці щодо зміни показника вЧСРБ між групами фебуксостату та алопуринолу не відзначено (Sezai et al., 2015; Alshahawey et al., 2017). Результати щодо впливу фебуксостату на рівень уратів у сироватці крові пацієнтів із ХХН та гіперурикемією порівняно із плацебо та іншими уратознижувальними засобами представлені у таблиці.

Також у дослідженнях оцінювали функцію нирок за зміною рШКФ та рівня креатиніну в сироватці крові (Saag et al., 2016; Sircar et al., 2015). У пацієнтів із ХХН 3-ї та 4-ї стадії, що отримували фебуксостат і плацебо, було підтверджено користь лікування фебуксостатом. Аналіз даної популяції хворих показав, що у групі терапії спостерігався вищий показник рШКФ. Зміну сироваткового креатиніну оцінювали у випробуваннях за участю хворих, які приймали фебуксостат або інші уратознижувальні засоби (Tanaka et al., 2015; Yu et al., 2018). Істотної різниці між результатами не спостерігалось. Однак статистично значущий нижчий рівень креатиніну в сироватці крові було відзначено у групі фебуксостату за тривалості лікування ≥ 6 місяців.

При оцінюванні змін рівня АТ суттєво нижчий показник систолічного АТ спостерігався у групі фебуксостату порівняно з контролем. Значущої міжгрупової різниці щодо діастолічного АТ не виявлено (Tsuruta et al., 2015; Alshahawey et al., 2017).

Безпека лікування

Безпеку терапії фебуксостатом у межах досліджень оцінювали шляхом оцінки рівня аланін-, аспартатамінотрансферази (АСТ) у сироватці крові, розвитку панцитопенії, серцево-судинних подій, кількості летальних випадків або будь-яких побічних явищ, пов'язаних із лікуванням (Kimura et al., 2018; Mukri, 2018). Не було виявлено суттєвої різниці між групами щодо серйозних ускладнень чи смерті, або ж їхній зв'язок із препаратом протягом подальшого спостереження (Saag et al., 2016). Загалом у роботах зафіксовані поодинокі випадки несприятливих явищ у групі фебуксостату: по одному – підвищеної активності печінкових ферментів, зниження АТ і висипу, а також легка діарея у двох суб'єктів (Sircar et al., 2015; Beddhu et al., 2016). Крім того, мали місце випадки вищої частоти болю в суглобах, зростання рівня АСТ і гемоглобіну (Yu et al., 2018). У більшості досліджень повідомлення про будь-які побічні ефекти при застосуванні фебуксостату протягом періоду спостереження відсутні.

Висновки

С. Lin et al. провели систематичний огляд та метааналіз для оцінки ефективності, ренопротекторного впливу та безпеки фебуксостату в пацієнтів із ХХН. Пацієнти, які отримували лікування цим препаратом, продемонстрували суттєвіше зниження рівня уратів сироватки порівняно з контрольною групою. Аналіз змін показника рШКФ в осіб із ХХН 3-ї та 4-ї стадії показав значний ренопротекторний ефект фебуксостату. Також спостерігалось виразне зниження рівня креатиніну в сироватці крові у хворих при застосуванні фебуксостату порівняно із групою контролю за тривалості лікування ≥ 6 місяців.

Таким чином, отримані результати показали, що, крім уратознижувального ефекту, фебуксостат чинить ренопротекторний вплив у хворих на ХХН. Проведене дослідження розширило уявлення про причинно-наслідковий зв'язок гіперурикемії з прогресуванням ХХН та вказує на можливі варіанти лікування у вищезазначеній популяції. Крім того, фебуксостат можна застосовувати для уповільнення погіршення стану пацієнтів із ХХН. Для з'ясування ролі фебуксостату в прогресуванні ХХН потрібні додаткові РКД із більшими вибірками та вищою якістю.

Підготувала **Олена Коробка**

Таблиця. Вплив фебуксостату на рівень уратів у сироватці крові пацієнтів із ХХН та гіперурикемією											
дослі-дження чи підгрупа	Група фебуксостату			Контрольна група				РСЗ (IV, модель випадкових ефектів, 95% ДІ)	РСЗ (IV, модель випадкових ефектів, 95% ДІ)		
	середнє	СВ	загалом	середнє	СВ	загалом	значущість				
Фебуксостат vs плацебо											
Alshahewey, 2017	-2,4	1,02	28	-0,1	0,98	29	11,2%	-2,30 [-2,82; -1,78]			
Beddhu, 2016	-3,26	1,53	40	0,11	1,26	40	11%	-3,37 [-3,98; -2,76]			
Kimura, 2018	-3,6	0,2	219	-0,06	0,16	222	11,7	-3,54 [-3,57; -3,51]			
Mukri, 2018	-3,55	2,05	47	-0,03	1,34	46	10,8%	-3,52 [-4,22; -2,82]			
Sircar, 2015	-3,8	1,77	45	-0,4	1,05	48	11%	-3,40 [-4,00; -2,80]			
Tsuruta, 2015	-3,3	1,08	27	-0,4	1,18	26	11%	-2,90 [-3,51; -2,29]			
Проміжний показник (95% ДІ)			406			411	66,8%	-3,18 [-3,60; -2,76]			
Гетерогенність: тау-квадрат = 0,20; хі-квадрат = 26,40; df = 5 (p<0,0001); I² = 81%											
Оцінка загального ефекту: Z = 14,81 (p<0,00001)											
Фебуксостат vs уратознижувальні засоби											
Sezai, 2015	-3,6	0,93	56	02,86	1,06	53	11,4%	-0,74 [-1,12; -0,36]			
Tanaka, 2015	-2,2	0,8	21	-0,3	1	19	11,1%	-1,90 [-2,47; -1,33]			
Yu, 2018	-3,14	1,78	33	-2,29	1,3	33	10,7%	-0,85 [-1,60; -0,10]			
Проміжний показник (95% ДІ)			110			105	33,2%	-1,16 [-1,92; -0,40]			
Гетерогенність: тау-квадрат – 0,37; хі-квадрат – 11,58; df=2 (p=0,003); I²=83%											
Оцінка загального ефекту: Z=2,98 (p=0,003)											
Загалом (95% ДІ)			516			516	100%	-2,50 [-3,35; -1,66]			
Гетерогенність: тау-квадрат – 1,58; хі-квадрат – 316,24; df=8 (p<0,00001); I²=97%											
Оцінка загального ефекту: Z=5,83 (p<0,00001)											
Оцінка відмінностей у підгрупах: хі-квадрат – 20,62; df=1 (p<0,00001); I²=95,1%											
										Переваги у групі фебуксостату	Переваги у групі контролю

Ішемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною смерті в усьому світі. Алкоголь же відносять до одного з основних факторів ризику (ФР) захворюваності та смертності. Висока поширеність як патологій, асоційованих з алкоголем, так і його впливу на організм людини робить це питання частою темою для обговорення серед лікарів, дослідників, громадськості, у засобах масової інформації тощо. Існують беззаперечні ризики токсичних, зокрема гепатотоксичних, та канцерогенних ефектів, спричинених алкоголем. Ці властивості роблять його потужним ФР тягара хвороб, а надмірне вживання пов'язане з підвищеним ризиком розвитку понад 50 різних нозологій, включно з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

У 2016 р. алкоголь відзначений як сьомий ФР смертності та років життя, скорегованих за інвалідністю (DALYs) [39, 97, 103]. В осіб, які зловживають алкоголем, вищий ризик розвитку коронарної оклюзії, аритмій, цирозу печінки, раку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, вбивств, статевих злочинів, травм, дорожньо-транспортних пригод, крадіжок та психозів [23, 97, 101].

До цього часу вплив алкоголю на ССЗ, зокрема ішемічну хворобу серця (ІХС), є предметом дискусій, оскільки результати різних досліджень суперечливі, хоча доказова база шкідливих впливів зростає [5, 19, 45, 49, 90, 97, 103-106]. Загалом захисний ефект алкоголю на ССЗ дискутується з 1920-х рр., коли були отримані перші дані [115]. Ще у четвертому столітті до нашої ери Гіппократ відзначив шкідливий вплив на серце зловживання алкоголем та рекомендував уникати його споживання особам із «гідропресією», що є еквівалентом застійної серцевої недостатності (СН) [30].

У літературі наявні дані, що як нерегулярне, так і хронічне вживання значних доз алкоголю збільшує загальну та серцево-судинну (СС) смертність і несприятливо впливає на більшість ССЗ. Зокрема, зростає ризик ІХС, артеріальної гіпертензії (АГ), порушень ритму серця, алкогольної кардіоміопатії (АКМП) із розвитком СН, інсульту, цукрового діабету (ЦД), захворювань периферичних артерій [2, 5, 19, 23, 30, 45]. Вживання алкоголю від легкого до помірного знижує ризик ЦД 2-го типу, метаболічного синдрому, ІХС, ішемічного інсульту та захворювань периферичних артерій [5, 19, 101, 106, 109].

Дефініції споживання алкоголю

Надмірне вживання алкоголю включає:

- напивання (*binge drinking*) — споживання ≥ 4 доз для жінок і ≥ 5 доз для чоловіків протягом ~ 2 год (за один раз);
- тяжке пиття (*heavy drinking*) — приймання ≥ 8 доз на тиждень (або ≥ 4 на день) для жінок і ≥ 15 доз на тиждень (або ≥ 5 на день) для чоловіків;
- будь-яке вживання алкоголю вагітними або особами віком менш ніж 21 рік (необхідно уникати).

У США помірним споживанням алкоголю вважається приймання не більш як 1 дози алкоголю на день для жінок і не більш ніж 2 дози на день для чоловіків (і лише дорослими) [121]. У США стандартна доза містить приблизно 14 г чистого спирту, що відповідає 12 рідким унціям пива (5%-вий алкоголь), 5 — вина (12%-вий алкоголь), 1,5 — міцних напоїв (40%-вий алкоголь — джин, ром, текіла, горілка, віскі тощо) [80].

Механізм дії алкоголю на організм

Встановлено, що ураження органів алкоголем є дозозалежним: наслідки приймання високих доз та напивання явно гірші, ніж при вживанні низьких [62, 108, 109]. Алкоголь — це активний токсин, який зазнає широкої дифузії по всьому організму і викликає множинні синхронні та синергетичні ефекти [1, 31]. До того ж можливий вплив, окрім етанолу, інгредієнтів алкогольних напоїв [88].

Серцево-судинна система (ССС) чутлива до шкідливого впливу алкоголю [30]. Кардіоміоцити є клітинами зі складними сигнальними і скоротливими структурами та відрізняються високою чутливістю до токсичної дії алкоголю і низькою швидкістю регенерації після загибелі клітин [60]. Баланс між пошкоджувальними (алкоголь і його метаболіти) та захисними (регенерація кардіоміоцитів та ін.) механізмами визначає ступінь ураження кардіоміоцитів [30].

Дія алкоголю на організм людини має гострі та хронічні наслідки, які переважно залежать від дози і можуть бути зворотними при припиненні або зменшенні його споживання [30, 82]. Різні генетичні, етнічні,

расові, гендерні, поведінкові та інші фактори впливають на ступінь чутливості до шкідливого впливу алкоголю [29, 30, 32, 106, 109]. Розрізняють прямий і опосередкований токсичний вплив етанолу та його метаболітів, зокрема ацетальдегіду (у десятки разів токсичніший за етанол) [1]. Опосередкована токсична дія етанолу визначається каскадом метаболічних розладів, що виникають при його окисленні, а також токсичними ефектами ацетальдегіду [1, 70]. Прямий та опосередкований токсичний вплив етанолу може призводити до розвитку множинних вторинних змін на клітинному, органному і системному рівнях, впливу на систему нейрогуморальної та ендокринної регуляції, а також формування патологічних процесів у різних органах і тканинах [1]. Серед них — зміна фізико-хімічних властивостей клітинних структур, зокрема мембран, порушення метаболізму вуглеводів, білків, енергетичного обміну клітин, трансдукції сигналу та індукція апоптозу, що здатні спричинити незворотні структурні зміни клітин та їхню загибель [1, 70, 122].

Мембранотропні ефекти є однією із провідних ланок у реалізації впливу етанолу на біологічні системи. Ураження кардіоміоцитів при хронічному зловживанні алкоголем опосередковується різноманітними механізмами, включно з пошкодженням мітохондрій кардіоміоцитів і саркоплазматичного ретикулу [70]. Токсична дія етанолу на мітохондрії зумовлена його здатністю метаболізуватися у тканинах, зокрема міокарді, з утворенням ефірів жирних кислот. Механізм їхньої токсичної дії визначається здатністю пригнічувати $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$, дихання мітохондрій, активувати вільнорадикальне окислення ліпідів мембран мітохондрій та впливати на процеси окислення і фосфорилування [1]. Вплив етанолу і його метаболітів на організм призводить до підвищення активності фібробластів, фіброзу міокарда, активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запалення, посилення апоптозу, оксидантного стресу, зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, що посилює чутливість кардіоміоцитів до оксидантного стресу та апоптозу [1, 38, 70].

Заслужують на увагу факти, що свідчать про взаємодію ацетальдегіду з пептидними гормонами, біогенними амінами і регуляторними амінокислотами, впливом на вміст вітамінів в організмі. Зокрема, має місце зниження концентрації фолієвої, аскорбінової кислот та змінюється вміст макро-/мікроелементів в органах і тканинах тварин [1].

Зловживання алкоголем порушує скорочення кардіоміоцитів внаслідок пошкодження скоротливих білків, призводить до зміни сигналізації та гомеостазу кальцію, що може спричинити перевантаження кальцієм та некроз кардіоміоцитів [70]. Необхідно відзначити, що зміни обміну кальцієм внаслідок напивання асоційовані з порушенням ритму серця та раптовою кардіальною смертю [59].

Вплив алкоголю на загальну захворюваність і смертність, смертність від ССЗ і СС-ризик

Результати досліджень показують J- або U-подібну криву залежності між прийманням алкоголю і загальною смертністю зі зниженням частоти летальних випадків при низькому/помірному вживанні [57]. За даними аналізу 599 912 осіб, що споживали алкогольний напій (без ССЗ), із 19 країн з високим рівнем доходу, встановлений позитивний і криволінійний зв'язок із рівнем вживання алкоголю. При цьому поріг найнижчого ризику смертності від усіх причин становив приблизно 100 г на тиждень.

Окрім того, споживання алкоголю лінійно пов'язане з більшою імовірністю виникнення низки соматичних захворювань. Так, при вживанні >100 г алкоголю на тиждень спостерігалася зростання ризику розвитку:



Г.В. Мостбауер

- інсульту — відносний ризик (ВР) становив 1,14; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,10-1,17;
- ІХС, за виключенням інфаркту міокарда (ІМ) — ВР 1,06 (95% ДІ 1,00-1,11);
- СН — 1,09 (95% ДІ 1,03-1,15);
- фатальної АГ — 1,24 (95% ДІ 1,15-1,33);
- фатальної аневризми аорти — 1,15 (95% ДІ 1,03-1,28).

Необхідно зазначити, що в осіб, які вживали алкоголь від >100 до ≤ 200 г, від >200 до ≤ 350 г чи >350 г на тиждень, спостерігалася менша тривалість життя у віці 40 років приблизно на шість місяців, 1-2 або 4-5 років відповідно порівняно з тими, хто споживав від >0 до ≤ 100 г на тиждень [126]. За результатами дослідження В. Хі ет ал., серед осіб, що споживали алкоголь у низькій/помірній кількості, мало місце зниження ризику смерті від усіх причин (ВР 0,79; 95% ДІ 0,76-0,82 та ВР 0,78; 95% ДІ 0,74-0,82 відповідно) і ССЗ (ВР 0,74; 95% ДІ 0,69-0,80 і ВР 0,71; 95% ДІ 0,64-0,78 відповідно) порівняно з тими, хто його не приймав. У дорослих, котрі вживали алкоголь у великих дозах, спостерігали підвищення ризику смертності від усіх причин (ВР 1,11; 95% ДІ 1,04-1,19) і раку (ВР 1,27; 95% ДІ 1,13-1,42). Зокрема, при напиванні (≥ 1 дня на тиждень) виявлено зростання імовірності летальних випадків від усіх причин (ВР 1,13; 95% ДІ 1,04-1,23) і раку (ВР 1,22; 95% ДІ 1,05-1,41) [128].

Дані епідеміологічних і клінічних досліджень свідчать про те, що легке/помірне вживання алкоголю пов'язане зі зниженням ризику загальної смертності, ІХС та ішемічного інсульту серед чоловіків середнього, похилого віку та жінок [4]. Асоціацію дози/відповіді між вживанням алкоголю та частотою летальних випадків від усіх причин оцінювали в популяційному дослідженні the Health Survey for England. Був виявлений сприятливий ефект споживання алкоголю в низьких дозах у жінок ≥ 65 років [58]. Однак, хоча алкоголь у невеликій кількості знижує смертність, зменшення споживання алкоголю має глобальні переваги для здоров'я, а його приймання з метою сприятливого впливу на серце не рекомендоване [30].

Вплив алкоголю на підвищення або зниження СС-ризiku залежить від кількості, частоти, схеми, типу алкогольного напою, віку, статі, генетичних/етнічних особливостей вживання алкоголю [19, 29, 30, 52, 73, 108]. У більшості епідеміологічних досліджень, оглядів, мета-аналізів зв'язку (J- чи U-подібні криві) між споживанням алкоголю та впливом на ССЗ було показано, що вживання алкогольних напоїв (особливо вина чи пива) у низьких/помірних дозах асоційоване з меншою імовірністю захворюваності та смертності від ССЗ, зниженням СС-ризiku тощо [30, 54, 75, 108, 112]. Також, як наслідок, спостерігався сприятливіший профіль «серцево-судинного здоров'я» порівняно з абстинентами [30].

Результати дослідження за участю 1,93 млн дорослих без ССЗ показали, що у групі абстинентів спостерігали підвищений ризик ІХС, ССЗ та смертності від усіх причин [10]. Однак вживання алкоголю у значних дозах може звести нанівець будь-який захисний ефект помірного його споживання [104]. D.E. King et al. відзначили, що через чотири роки спостереження в осіб, які вживали алкоголь у помірних дозах, на 38% знизився ризик розвитку ССЗ (відношення шансів [ВШ] 0,62; 95% 0,41-0,94) порівняно з абстинентами. Окрім того, не було виявлено суттєвих відмінностей середнього рівня загального холестерину (ХС).

Рівень ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) був значуще нижчим, а ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) – вищим у тих, хто споживав алкоголь у помірних дозах порівняно з непитущими (p<0,05) [54].

Однак навколо цих даних зростає скептицизм і вказуються методологічні недоліки у доказах, на яких основана U-подібна крива зв'язку впливу на організм алкоголю залежно від дози [18]. На результати досліджень як низького, так і значного вживання алкоголю можуть впливати такі потенційні фактори, як неоднозначність визначення дози алкоголю, тютюнокуріння, дієта, фізичні навантаження, спосіб життя та ін. Менделівські методологічні підходи призвели до виникнення сумнівів щодо сприятливих СС-ефектів алкоголю. До того ж необхідно враховувати загальний баланс корисних та негативних наслідків при наданні рекомендацій стосовно приймання алкоголю, оскільки його зменшення забезпечує загальні переваги для здоров'я [30].

Інші дослідники повідомили про високий ризик смерті від ССЗ при значному вживанні алкоголю (ВШ 4,14; 95% ДІ 3,23-5,31) з урахуванням віку, куріння та освіти, а також ІХС (ВР 3,04; 95% ДІ 2,17-4,24). При напиванні ВР смерті через ССЗ становив 9,62 (95% ДІ 6,2-14,91), ІХС – 4,70 (95% ДІ 2,64-8,39) [61]. У межах досліджень, де оцінювали ризик смерті від ССЗ (ВР 1,48; 95% ДІ 1,23-1,79) та ІХС (ВР 1,31; 95% ДІ 1,02-1,68), ВР був значно вищим серед осіб, які вживали алкоголь у минулому, ніж тих, хто продовжував його приймати. Однак перші не мали підвищеного ризику СС-подій (ІХС або інсульту), що узгоджується з результатами аналізу, проведеного М. Roerecke et al. [105, 108].

При аналізі даних популяційних досліджень у пацієнтів із розладами внаслідок вживання алкоголю (AUD) об'єднані стандартизовані показники смертності від ССЗ після 10 років спостереження становили 1,84 (95% ДІ 1,48-2,28; p<0,001) у чоловіків та 2,82 (95% ДІ 1,44-5,52; p<0,001) у жінок порівняно із загальною популяцією [102]. Подібні результати отримані у випробуванні, проведеному в Італії за участю 2272 хворих, що проходили лікування із приводу розладів, асоційованих з алкоголем. Стандартизовані показники смертності від ССЗ становили 2,4 (95% ДІ 2,0-2,9), ІХС – 2,0 (95% ДІ 1,4-2,9) [110].

Вплив алкоголю на ССС і ССЗ

Як зазначено вище, етанол може чинити як захисний, так і шкідливий вплив, що залежить, зокрема, від кількості та способу споживання [81]. Взаємозв'язок між ССЗ та прийманням алкоголю є складним. Він має горметичні криві «доза/ефект» і відображається U- або J-подібними кривими. Вживання алкоголю у низьких/помірних дозах чинить потенційно захисний або, принаймні, не шкідливий вплив зі зменшенням імовірності розвитку основних несприятливих СС-подій. Приймання ж алкогольних напоїв у великих дозах або напивання з пошкоджувальною дією на ССС призводить до збільшення СС-ускладнень та смертності [19, 57, 75, 81, 99, 108].

Така дозозалежна дія алкоголю потребує розгляду всіх взаємопов'язаних факторів, необхідних для визначення впливу на ССС [108]. Сприятлива дія помірного вживання алкоголю спостерігається переважно при захворюваннях ішемічного генезу, зокрема ІХС. Однак слід зауважити, що при помірному його прийманні відзначають і корисні, і шкідливі ефекти [21, 22, 46, 106, 116].

Розрізняють гострі та хронічні ефекти алкоголю [30]. Відразу ж після його приймання мають місце як шкідливі, так і захисні фізіологічні відповіді організму [13]. Відзначають, зокрема, гострий проаритмогенний і негативний інотропний вплив алкоголю у високих дозах, підвищення артеріального тиску (АТ), розвиток протромботичного стану [11, 30]. До того ж при гострому вживанні пива у кількості, що відповідає 76,8 г етанолу, спостерігали міжпередсердну електромеханічну затримку, а протягом 1-3 год після споживання двох доз вина – підвищення частоти серцевих скорочень [114, 119].

За вже зазначеними вище даними, алкоголь при хронічному споживанні у великих дозах чи напиванні шкідливий для ССС і спричиняє прогресуючу СС-дисфункцію та структурні пошкодження, підвищення захворюваності, загальної, СС-смертності (зокрема після ІМ), ризику розвитку ССЗ, як-от ІХС, АГ, АКМП, порушення ритму серця (приміром, фібриляцію передсердь), патології периферичних артерій, ішемічного/геморагічного інсульту, дисліпідемії, ЦД тощо [5, 12, 19, 30, 47, 67, 69, 81, 100, 108]. Однак помірне споживання етанолу пов'язане з кардіопротекторним впливом, таким як зменшення імовірності виникнення ССЗ та смертності [19, 81]. Найпоширенішою формою ураження алкоголем серця при хронічному вживанні є АКМП, яка характеризується зниженням скоротливості міокарда

Шкідливий вплив алкоголю при вживанні у високих дозах [30]

Хронічний вплив на серце

- Дисфункція шлуночків (діастолічна та систолічна)
- Дисфункція передсердь
- Хронічні аритмії
- АКМП (включно з субклінічною, дилатаційною кардіоміопатією з низькою фракцією викиду ЛШ та СН)
- ІХС (зокрема стенокардія та ІМ)
- СС-смертність

Хронічний вплив на мозок

- Ішемічний інсульт
- Геморагічний інсульт
- Субдуральні крововиливи
- Смертність, пов'язана з інсультом

Хронічний вплив на судинну систему

- Системний атеросклероз
- АГ
- Захворювання периферичних артерій
- Зміни ліпідного профілю (включно з ЛПНЩ і тригліцеридами)
- ЦД
- Зміна маркерів запалення ендотелію
- Синергія з іншими факторами судинного ризику (такими як тютюн, кокаїн)

лівого шлуночка (ЛШ), дилатацією камер серця з розвитком застійної СН і навіть раптової смерті [30, 122].

J- або U-подібний зв'язок алкоголю і ССЗ може бути пов'язаний із впливом на ліпідний профіль, системне запалення та згортання крові [45, 81]. Горметичні залежності тривалого та регулярного вживання алкоголю на ССЗ узагальнені в таблиці 1 [19]. Здебільшого низьке/помірне споживання алкоголю (≤30 г на добу), ймовірно, чинить протективний ефект на ССС і тим самим знижує ризик СС-подій. Насамперед це відбувається через зміни рівнів ліпопротеїнів у плазмі крові, зокрема підвищення рівня ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну (Апо)-А1/А2, меншою мірою – внаслідок зниження ХС ЛПНЩ, а також активності білка-транспортера ефірів ХС [5, 13, 25, 54, 74, 77, 99].

Додатковими сприятливими ефектами помірного споживання алкоголю є зниження гліюконеогенезу. Це може приводити до підтримання нормоглікемії, покращення чутливості до інсуліну й ендотеліальної функції, зменшення агрегації тромбоцитів, підвищення рівня адипонектину, впливу на систему згортання крові, зокрема зниження рівня фібриногену, фібринолітичну систему, зменшення запалення та антиоксидантні властивості [4, 11, 13, 19, 45, 74, 98, 99, 117].

Табл. 1. Вплив споживання алкоголю на біомаркери СС-ризик, класичні ФР та основні події відповідно до кількості споживаного алкоголю [19]

СС-показники	Низьке/помірне вживання алкоголю	Тяжке вживання алкоголю/напивання
Біомаркери		
Запалення	++	–
Окислення	±*	–
Тромбоз	+	±
Класичні ФР		
Ліпідний профіль	+	–
Метаболізм глюкози	+	±
АТ	–	–
Основні несприятливі СС-події		
ІМ	+	±
Інсульт	+	–
СС-смертність	+	–

Примітки: Відмінності, які спостерігаються залежно від типу вживаного алкогольного напою: «+» вказує на захисні ефекти (обернена асоціація), «–» позначає шкідливий вплив (позитивна асоціація), а «±» означає нейтральні ефекти (відсутність асоціації) або непереконливі/суперечливі результати.

Табл. 2. Вплив споживання алкоголю на клінічні результати, прогресування атеросклерозу та показники згортання крові [11]

	Вживання алкоголю у великих дозах	Регулярне вживання алкоголю від легкого до помірного
Захворюваність і смертність	Підвищення	Зниження
Основні коронарні події	Зростання	Зменшення
Прогресування атеросклерозу	Посилення	Сповільнення
Фібриноліз	Ослаблення	Посилення
Активність тромбоцитів	Підвищення	Зменшення
Тонус судин	Підвищення	Зниження

Вплив на фібринолітичну систему полягає у підвищенні рівня тканинного активатора плазміногену (t-PA) і зниженні – інгібітора активації плазміногену 1-го типу (PAI-1) [74].

Що стосується впливу алкоголю на функцію тромбоцитів, дані літератури свідчать як про активацію, так і пригнічення тромбоцитів. За результатами роботи R.A. Deitrich et al., активацію тромбоцитів спостерігали через 60 хв після вживання алкоголю у дозі 0,4 г/кг, що може спричинити розвиток раптової смерті [27, 42]. Ці дані підтверджують K.J. Mukamal et al., які виявили, що низьке/помірне споживання алкоголю пов'язане з нижчим рівнем факторів згортання крові (фібриногену, фактора Віллебранта, та VII фактора), зменшенням в'язкості плазми крові. Тяжче вживання алкоголю асоційоване з порушенням фібринолітичного потенціалу, що відображається підвищенням рівнів PAI-1 та зменшенням концентрації t-PA. Ці висновки узгоджуються з гіпотезою, що баланс між згортанням крові та фібринолітичною системою може робити внесок у складний взаємозв'язок між вживанням алкоголю та ІХС [78].

За даними метааналізу 63 досліджень, при прийманні алкоголю відзначали дозозалежне підвищення рівня ХС ЛПВЩ (сукупна різниця середніх – 0,094 ммоль/л; 95% ДІ 0,064-0,112), Апо-А1 (0,010 г/л; 0,073-0,129), адипонектину (0,56 мг/л; 0,39-0,72) та зниження – фібриногену (-0,20 г/л; від -0,29 до -0,11), але без змін вмісту тригліцеридів (ТГ). Результати були схожими для різних типів напоїв [13]. Дослідження CARDIA за участю 3037 чоловіків та жінок віком 33-45 років показало, що збільшення споживання алкоголю (з 0 до ≥14 доз на тиждень) пов'язане з підвищенням концентрації ХС ЛПВЩ, АТ, а також встановлено обернену залежність між алкоголем і рівнем фібриногену, С-реактивного білка [91]. Метааналіз 42 досліджень продемонстрував, що при дозі алкоголю (30 г/добу етанолу) спостерігали підвищення рівня ХС ЛПВЩ на 3,99 мг/дл (95% ДІ 3,25-4,73), Апо-А1 на 8,82 мг/дл (95% ДІ 7,79-9,86) та ТГ на 5,69 мг/дл (95% ДІ 2,49-8,89).

На основі асоціацій між цими біомаркерами та ризиком ІХС можна стверджувати, що приймання 30 г алкоголю на день здатне знизити ризик ІХС на 24,7% [99]. Окрім того, гіпотеза J-подібної кривої зв'язку між ЦД та вживанням алкоголю також може пояснити деякий корисний ефект останнього [5, 13]. Однак захисна дія алкоголю (наприклад, вплив на рівень ХС ЛПВЩ) може нівелюватися підвищенням АТ [33].

У літературі є дані, що регулярне приймання алкоголю покращує виживання пацієнтів з ІМ, ймовірно, в результаті ефекту ішемічного прекодиціонування і таким чином зменшує пошкодження міокарда внаслідок ішемії-реперфузії. Однак гостре його вживання навіть у помірних дозах нівелює цей механізм [74]. До того ж експериментальні дослідження не підтримують концепції, що алкоголь чинить прямий кардіопротекторний ефект на міокард після пошкодження внаслідок ішемії-реперфузії [30]. Цей шкідливий вплив останнім часом асоційований із блокадою ішемічного прекодиціонування, опосередкованого високими дозами етанолу [81]. Необхідно відзначити, що механізми кардіопротективних ефектів алкоголю можуть бути більш складними [129]. Можливо, це відображає різні схеми пиття у тих, хто в середньому вживає алкоголь у низьких/помірних дозах чи пояснюється впливом генетичних факторів на біологічні шляхи, що призводять до кардіозахисту при такому його споживанні [62].

Заслужують на увагу результати дослідження M.V. Holmes et al., проведеного з використанням методу менделівської рандомізації. Під час спостереження носії А-алеля ADH1B rs1229984 (алкогольної дегідрогенази) вживали менше алкоголю на тиждень (на 17,2%; 95% ДІ 15,6-18,9%), мали нижчу поширеність напивання (ВШ 0,78; 95% ДІ 0,73-0,84) та включали більшу кількість абстинентів (ВШ 1,27; 95% ДІ 1,21-1,34) порівняно з носіями А-алеля ADH1B rs1229984. У перших було відзначено меншу ймовірність ІХС (ВШ 0,90; 95% ДІ 0,84-0,96), нижчі рівні систолічного АТ, інтерлейкіну (ІЛ)-6, нижчий індекс маси тіла та меншу окружність талії [44].

Необхідно наголосити, що при епізодичному і хронічному вживанні алкоголю у значних дозах підвищення рівня ХС ЛПНЩ та інших несприятливих наслідків може нівелювати потенційні корисні ефекти, внаслідок чого відзначають загалом нейтральну або негативну асоціацію [33, 86, 101]. Це підтверджують результати дослідження М. McKee et al., за якими при напиванні спостерігали підвищення рівня ХС ЛПНЩ без сприятливого впливу на ХС ЛПВЩ [69].

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 38

Атеросклероз та алкоголь

Споживання алкоголю у високих дозах призводить до ураження коронарних артерій, артерій головного мозку, периферичних артерій кінцівок, а також підвищує фактори СС-ризиків та пов'язану з ними смертність. Як свідчать М.К. Kim et al., разом із лінійним несприятливим зв'язком між вживанням алкоголю та жорсткістю артерій у чоловіків, особливо літнього віку, відзначено зменшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій, що може бути зумовлено впливом на ліпіди [53]. Є дані, що помірне вживання алкоголю асоційоване зі зниженням ризику атеросклерозу через зміни ліпідного профілю та маркерів запалення і таким чином пригнічує утворення атеросклеротичної бляшки, а приймання у значних дозах посилює прогресування атеросклерозу [4, 11]. У таблиці 2 наведені дані щодо впливу алкоголю на клінічні результати, прогресування атеросклерозу та показники згортання крові [11].

Згідно з результатами метааналізу 31 досліджень, при помірному споживанні алкоголю відмічали зменшення вмісту ХС ЛПНЩ на 0,08 ммоль/л ($p=0,05$), підвищення ХС ЛПВЩ на 0,08 ммоль/л ($p<0,00001$) без змін загального ХС і ТГ, а також зниження рівня ІЛ-6 на 0,43 пг/мл ($p=0,03$) [45]. У дослідженні the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) спостерігали підвищений ризик коронарної кальцифікації при більшій кількості споживання алкоголю. Поширеність кальцифікації коронарних артерій (маркера атеросклерозу) становила 8% при споживанні 0 алкогольних напоїв на тиждень, 9, 13 та 19% – 1-6, 7-13 і ≥ 14 доз на тиждень відповідно ($p<0,001$). Кальцифікацію також частіше спостерігали при напиванні (ВШ 2,1; 95% ДІ 1,6-2,7). За стратифікації найвиразніше співвідношення доза/відповідь спостерігали у афроамериканців чоловічої статі. В інших расових/статевих підгрупах тільки більше вживання алкоголю (≥ 14 доз на тиждень)

було пов'язане з коронарною кальцифікацією. Ці результати свідчать про наявність проатерогенної дії алкоголю у дорослих, особливо у афроамериканців чоловічої статі, що може нівелювати підвищення рівня ХС ЛПНЩ та інші можливі сприятливі ефекти алкоголю (зниження рівня фібриногену, С-реактивного білка) [91]. При аналізі субклінічного ураження ССС, пов'язаного із прийманням алкоголю у групі епізодичних споживачів, виявлено нижчі показники індексу коронарного кальцію (кальцій-скоринг), швидкості поширення пульсової хвилі та меншу товщину комплексу інтима-медіа сонних артерій порівняно з іншими групами (абстинентами/чоловіками та жінками, які вживають >14 і >7 доз на тиждень відповідно); для всіх груп $p<0,05$. При проведенні регресійного аналізу спостерігали вищу поширеність коронарного кальцію у чоловіків віком до 65 років, які вживали алкоголь (ВШ 2,269; 95% ДІ 1,454-3,541), і нижчу – у групі епізодичних споживачів [71].

Табл. 3. Результати досліджень впливу алкоголю на ССЗ та ІХС

Автори, дослідження, рік	Кількість, n	Країна, тривалість дослідження	Стать, вік	Результати
C.A. Camargo et al., 1997, The Physicians' Health Study [17]	22 071	США, 4 роки	100% чол., 40-84 роки	Споживання алкоголю обернено пов'язане з ризиком стенокардії та ІМ. Порівняно з чоловіками, які вживали менш ніж 1 дозу алкоголю на тиждень, у тих, хто приймав 1 дозу на день, ВР стенокардії становив 0,69 (95% ДІ 0,59-0,81) та ІМ – 0,65 (95% ДІ 0,52-0,81)
A.G. Shaper et al., 2000 [116]	7169 зі встановленою ІХС	Велика Британія, у середньому – 12,8 року	100% чол., 45-64 роки	В осіб, які раніше вживали алкоголь, відзначено найвищий ризик смерті від усіх причин, ІХС та ССЗ. Несприятливий вплив помірного/тяжкого споживання алкоголю (≥ 3 доз на день) обмежувався чоловіками з попереднім ІМ, що приймали алкоголь у помірних/тяжких дозах, а також у них спостерігався підвищений ризик смерті від усіх причин (скорегований ВР 1,50; 95% ДІ 1,01-2,23), ІХС і ССЗ порівняно з епізодичними споживачами. На відміну від нижчого споживання алкоголю, відмова від куріння протягом 5 років від початку спостереження була пов'язана зі значним зниженням ризику смерті від усіх причин та СС-смертності порівняно з тими, хто продовжував курити
J.M. Gaziano et al., 2000, the Physicians' Health Study [34]	89 299	США, 5,5 років	100% чол., 40-84 роки	U-подібний зв'язок між споживанням алкоголю та загальною смертністю при низькому/помірному вживанні алкоголю. Обернений або L-подібний зв'язок зі смертністю від ССЗ або зниженням ризику навіть у вищій категорії приймання ≥ 2 дози алкоголю на день (ВР 0,76; 95% ДІ 0,57-1,01)
K.J. Mukamal et al., 2003 [76]	38 077	12 років	Чол.	Споживання алкоголю принаймні 3-4 дні на тиждень обернено пов'язане з ризиком ІМ. Ані тип напою, ані його вживання під час їжі суттєво не впливав на цей зв'язок
L.R. Harris et al., 2007, the Melbourne Collaborative Cohort Study [40]	38 200	Австралія, 11,4 року	23044 жін., 15156 чол., 40-69 років	Щоденне вживання алкоголю (20 г/добу) корелює зі зниженням смертності від ССЗ та ІХС у жінок, але не чоловіків порівняно з абстинентами. У чоловіків, які пили в минулому, спостерігали підвищення смертності від ССЗ більш ніж удвічі (ВР 2,58; 95% ДІ 1,51-4,41) та ІХС (ВР 2,91; 95% ДІ 1,59-5,33). Вино було єдиним напоєм, обернено пов'язаним зі смертністю у жінок. Частота вживання алкоголю (6-7 днів на тиждень), навпаки, асоційована із ССЗ та смертністю від ІХС у чоловіків, але не в жінок
V. Burke et al., 2007 [15]	514	Австралія, 14 років	258 чол., 256 жін.	У колишніх споживачів алкоголю порівняно з тими, хто його не вживав, ризик ІХС значно підвищений (ВР 2,29; 95% ДІ 1,23-4,27), а також при прийманні >150 г/добу для чоловіків або >100 г/добу для жінок (ВР 2,25; 95% ДІ 1,03-4,90) із J-подібною кривою зв'язку. Переважання вживання вина корелює з нижчим ВР – 0,28 (95% ДІ 0,10-0,95). В осіб із низьким/помірним споживанням алкоголю менша ймовірність ІХС може опосередковуватися способом життя, адже у них відзначали меншу окружність талії та поширеність надмірної ваги, куріння і більшу фізичну активність порівняно з тими, що приймали алкоголь у високих дозах. У колишніх споживачів алкоголю спостерігався значно підвищений ризик ССЗ (ВР 1,87; 95% ДІ 1,20-2,91)
H. Schroder et al., 2007 [112]	244 випадків первинного ІМ і 1270 чол. групи контролю	Іспанія	Чол., 25-74 роки	Помірне приймання алкоголю, незалежно від типу алкогольних напоїв, пов'язане зі зниженням ризику нефатального ІМ при вживанні протягом попереднього тижня до 20 г алкоголю (вино, пиво, коньяк) на добу. Однак переважання міцних алкогольних напоїв (вживання $>80\%$) корелювало зі значно вищим ризиком розвитку нефатального ІМ ($p<0,05$)
M. Foerster et al., 2009 [33]	5769	Швейцарія, 3 роки	35-75 років	Збільшення споживання алкоголю асоційоване з підвищенням рівня ХС ЛПВЩ, ТГ та систолічного і діастолічного АТ. Збільшення вживання вина більшою мірою пов'язане зі зростанням ХС ЛПВЩ, тоді як пива та міцних напоїв – ТГ. 10-річний ризик ІХС зріс із $4,31\pm 0,10\%$ до $4,90\pm 0,37\%$ ($p=0,03$) при вживанні алкоголю з J-подібною кривою зв'язку. Тобто захисний ефект від споживання алкоголю зникає у тих, хто приймає його у дуже високих дозах, оскільки підвищення рівня ХС ЛПНЩ нівелюється підвищенням рівня АТ
K.A. Britton et al., 2009 [14]	5164 (the Physicians' Health Study)	США, 17,9 року	58,1 р., 100% чол.	Обернений зв'язок між помірним споживанням алкоголю та ІХС у чоловіків з АГ
M.G. Gerlich et al., 2009 [36]	250 випадків ІМ	Швейцарія	79,2% чол., сер. вік – 59,7 (29-88) року	Не знайдено доказів того, що вживання алкоголю перед СС-подією (ІМ) має захисні наслідки. Приймання алкоголю за 12 год до події значно підвищувало ризик розвитку ІМ (ВШ 3,1; 95% ДІ 1,4-6,9). У пацієнтів з ІМ відзначено більше напивань порівняно з контрольною групою
M. Roerecke et al., 2011 [100]	9934	США, середній період спостереження у чоловіків – 15,1 року, у жінок – 16 років	≥ 18 років	ВР смертності від ІХС в осіб, що раніше вживали алкоголь епізодично у великих дозах (напивання), становив 2,06 (95% ДІ 1,10-3,85) порівняно з тими, що споживали його у минулому без епізодичних випадків напивання. Вживання алкоголю з епізодичними випивками у великих дозах асоціювалося з вищою смертністю від ІХС у чоловіків (ВР 2,05; 95% ДІ 1,03-3,98) порівняно з тими, що продовжували пити при середньодобовому споживанні 1-2 доз алкоголю. Подібний вплив відзначали у жінок, які продовжували вживати в середньому до 1 дози алкоголю на день із випадками тяжкого випивання
D.P. Leong et al., 2014, the INTERHEART Case-Control Study [62]	12195 випадків першого ІМ і 15 583 – контрольна група	262 центри 52 країн Азії, Європи, Близького Сходу, Африки, Австралії, Північної та Південної Америки		Споживання алкоголю пов'язане зі зниженням ризику ІМ порівняно з абстинентами (скореговане ВШ 0,87; 95% ДІ 0,80-0,94; $p=0,001$). Тяжке епізодичне вживання алкоголю (≥ 6 доз) протягом попередніх 24 год корелює з підвищеним ризиком ІМ (ВШ 1,4; 95% ДІ 1,1-1,9; $p=0,01$), який особливо зростає у віці після 65 років (ВШ 5,3; ДІ 95% 1,6-18, $p=0,008$)
X.-Y. Zhang et al., 2015 [130]	Метааналіз 35 статей (звіт 37 досліджень)	–		Обернена асоціація приймання алкоголю у помірних дозах із ризиком ІХС. Не виявлено значущих асоціацій між типом або частотою вживання алкоголю та захворюваності на ІХС
M. Ilic et al., 2018 [47]	374 (187 хворих на ІМ, 187 – група контролю)	Сербія, 1 рік	113 чол. (60,4%), сер. вік пацієнтів – 63,2 року	Напивання (споживання >5 доз для чоловіків та >4 доз для жінок) принаймні 1 раз на місяць протягом останнього року, що передувало ІМ, пов'язане з подвоєнням ризику ІМ порівняно з абстинентами (скореговане ВШ 2,2; 95% ДІ 1,2-4,2). Зростання ймовірності ІМ асоційоване з віком >65 років (скореговане ВШ 5,1; 95% ДІ 1,7-15,1), чоловічою статтю (скореговане ВШ 2,3; 95% ДІ 1,1-5,2) та проживанням у сільській місцевості (скореговане ВШ 4,8; 95% ДІ 1,3-18,5)
J. Song et al., 2018 [118]	156 728 ветеранів	США, у середньому – 2,9 року	91% – чол., сер. вік – 65,3 року	Виявлений нижчий ризик ІХС при низькому/помірному споживанні алкоголю. Приймання алкоголю ≥ 3 дні на тиждень пов'язане з меншою ймовірністю ІХС порівняно з тими, що вживають ≤ 1 дня на тиждень. Тип алкогольного напою (пиво, вино чи лікер) не впливав на зв'язок алкоголю та ІХС

Продовження у наступному номері

Актуальні аспекти хондропротекторної терапії при остеоартрозі

За матеріалами науково-практичної конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів України «Інноваційні технології в ревматології – основні напрямки імплементації» (28-30 жовтня 2020 року)

На сьогодні остеоартроз (ОА) вважається найпоширенішим ревматичним захворюванням. Останніми роками цій патології приділяють все більше уваги завдяки відкриттю нових механізмів розвитку хвороби та патогенетичних факторів, підвищенню частоти виявлення, появі інформативних інструментів діагностики й ефективної медикаментозної терапії ОА. У науковців продовжує зростати інтерес до тих методів лікування ОА, які мають потенціал зменшити потребу в застосуванні препаратів із високим ризиком виникнення побічних реакцій. У цьому аспекті великого значення набувають хондропротектори із протизапальною ефективністю для корекції внутрішньосуглобового метаболізму та мінімальними несприятливими явищами. Про безпеку використання симптоматичних препаратів сповільненої дії при ОА (SYSADOA) розповів завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко.

SYSADOA — неоднозначність рекомендацій та досліджень

Спікер звернув увагу на неоднозначність світових рекомендацій щодо лікування ОА глюкозаміном та хондроїтином сульфатом. Так, у рекомендаціях Міжнародного товариства досліджень остеоартриту (OARSI) не було вказано на доцільність використання цих препаратів для симптоматичного лікування ОА та зазначалося, що вони не підходять для модифікації структури хряща. У категоричних рекомендаціях Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) комбінація даних ліків взагалі не згадувалася. Відповідно до настанови Американської колегії ревматологів / Фонду боротьби з артритом (ACR/AF), глюкозамін не слід призначати для лікування ОА будь-якої локалізації, а хондроїтину сульфат умовно рекомендований тільки при ОА кисті.

Згідно з настановою Європейського товариства із клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO), тривале лікування глюкозаміном і хондроїтином сульфатом може стримувати структурні зміни суглобів та бути потенційно корисним для лікування ОА колінного суглоба. Як базисна терапія за наявності симптомів ОА рекомендоване приймання SYSADOA, як-то глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат, неомиловані сполуки авокадо та сої (ASU), діацерейн, протягом тривалого часу.

Кумулятивний метааналіз рандомізованих клінічних досліджень (РКД) з оцінки анальгетичного ефекту глюкозаміну та хондроїтину сульфату при ОА продемонстрував, що дані молекули чинять сумнівний модифікувальний ефект на перебіг хвороби (Zhang et al., 2010). Всі крапки над «і» розставили результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого РКД J.A. Roman-Blas et al. (2017). За отриманими даними, використання комбінації хондроїтину сульфату (1200 мг) та глюкозаміну (1500 мг) протягом шести місяців не показало переваг порівняно із плацебо щодо зменшення болю і функціональних порушень у пацієнтів із гонартрозом.

Співвідношення користі й ризику при застосуванні препаратів SYSADOA

У метааналізі випробувань із високим ступенем доказовості G. Nonvo et al. (2019) намагалися відповісти на ключове запитання у разі призначення терапії глюкозаміном і хондроїтину сульфатом: чи виправдане співвідношення користі й ризику при застосуванні препаратів SYSADOA? Дослідники брали

до уваги тільки подвійні сліпі плацебо-контрольовані РКД, в яких оцінювали побічні ефекти, асоційовані з прийманням SYSADOA, та їхній спектр із градацією на окремі органи й системи.

За отриманими результатами, глюкозамін, хондроїтину сульфат й ASU не асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку будь-яких несприятливих явищ із боку шлунково-кишкового тракту, шкіри та підшкірно-жирової клітковини, сечовидільної системи тощо порівняно із плацебо у хворих на ОА.

У метааналізі щодо ефективності та безпеки ASU (препарату Піаскледин® 300) було встановлено, що застосування цієї лікувальної стратегії сприяло достовірному зменшенню інтенсивності больового синдрому за даними візуальної аналогової шкали (ВАШ). Крім того, терапія ASU забезпечувала високостовірне покращення показників функціонального стану та зменшення інтенсивності болю за ВАШ ($p < 0,0001$) та індексом Леке-на ($p < 0,00001$) у хворих на ОА колінних суглобів. При цьому частота виникнення небажаних явищ на тлі використання ASU не відрізнялася від такої у групі плацебо ($p = 0,88$) (Simental-Mendia et al., 2019).

У дослідженні Y. Henrotin et al. (2003) було показано, що Піаскледин® 300 пригнічував продукцію прозапальних медіаторів (IL-6, MIP-1 β , IL-8, NO) *in vitro* та стимулював підвищення рівня тканинних факторів росту. Так, рівні трансформувального фактора росту (TGF- β_1 і TGF- β_2) у синовіальній рідині колінного суглоба значно зросли як при застосуванні низьких, так і вищих доз ASU.

Попри те, що рівні TGF- β_1 дещо знизилися наприкінці 3-го місяця на тлі приймання препарату Піаскледин® 300, вони лишалися значно вищими, ніж аналогічні показники у контрольній групі.

Свою чергою, дослідження *in vitro* вказують на TGF- β -опосередковане збільшення продукції хрящового матриксу (Altinel et al., 2007).

Однією з терапевтичних мішеней лікування ОА є збільшення продукції агрекану хондроцитами – специфічного діагностичного біомаркера багатьох ревматичних захворювань та показника динаміки лікування (Posey et al., 2003; Verma et al., 2012). Дослідження показали, що Піаскледин® 300 може стимулювати й відновлювати вироблення агрекану (Henrotin et al., 2003).

У 2019 р. М. Jorak et al. провели дослідження, в якому порівнювали вплив Піаскледину 300 та целекоксибу на олігомерний матричний протеїн хряща (ОМРХ) в осіб з ОА колінного суглоба. За отриманими результатами, через два місяці лікування сироватковий показник ОМРХ у хворих знизився

майже до однакового рівня, а саме: у групі препарату Піаскледин® 300 – на 33,8%, целекоксибу – на 30,3%.

Тривалість терапії

У дослідженні В.І. Мазурова та співавторів (2013) вивчали структурно-модифікуювальну дію SYSADOA у пацієнтів з ОА колінного суглоба на ранніх стадіях. Оцінку ефекту проводили за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) з колірним T2-картуванням. Було визначено, що ефективність лікування спостерігалася при безперервній терапії щонайменше протягом двох років.

На основі результатів вказаних вище досліджень слід зазначити, що тривале застосування SYSADOA чинить протизапальний ефект та має сприятливий профіль безпеки.



О.Б. Яременко

Таким чином, Піаскледин® 300 – комплекс неомилованих сполук авокадо та сої, який володіє високою ефективністю щодо симптомів ОА різної локалізації та достовірно уповільнює прогресування захворювання. Піаскледин 300 сприяє зменшенню больового синдрому, відповідно, покращує якість життя пацієнтів і підвищує їхню працездатність. За рахунок сприятливого профілю безпеки можливе застосування препарату протягом тривалого часу.

Підготував Денис Соколовський



ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомиловані сполуки олії авокадо і сої¹

ПОВЕРТАЄ ПАЦІЄНТІВ З ОА ДО АКТИВНОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ²

- Унікальний подвійний механізм дії^{3,4,5}
- Пролонгований ефект зберігається на протязі 2-х місяців після припинення терапії²
- Повертає до активного способу життя²

ЗРУЧНИЙ ПРИЙОМ

1 капсула на добу 3 – 6 місяців¹

Лютий 2020

ХОНДРОПРОТЕКТОР З ПРОЛОНГОВАНИМ ЕФЕКТОМ²

Коротка характеристика препарату

Склад лікарського засобу: олій авокадо/неомиловані сполуки олії сої/неомиловані сполуки. **Форма випуску:** Капсули. **Фармакотерапевтична група:** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A C06. **Показання для застосування:** Застосовують у ревматології для лікування дорослих симптоматичне лікування остеоартриту колінного суглоба. **Протипоказання:** Пазивна чутливість до компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування груддю. Дослідження щодо застосування препарату за участю вагітних не проводились, тому застосування препарату під час вагітності не рекомендується. **Важливі застереження:** Інформація щодо застосування препарату під час годування груддю, тому слід утриматись від застосування препарату в цей період. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не має вірного впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Діти: Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози:** Застосовувати дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їди, запиваючи невеликою кількістю рідини. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування:** Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів та/або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватись з лікарем. **Побічні реакції:** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Рідко (між 1 до 10000) гастроентерологічні розлади такі як запалення шлунка, блювання, суєсть слизової оболонки рота, відрижка, сечовий напідмороз, зменшення кількості трипсинів, підвищення кров'яного тиску. Крім того, можуть спостерігатись із невідомою частотою такі важкі порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкцій жовчаних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки в крові і/або в трансаміназах, лужної фосфатази, білірубіну та гаммаглутамилтранспетирази. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та іншими засобами:** Неблизько потенційно може або фактично при одержанні призначеної дози ліків. **Лікарські засоби:** Піаскледин® 300 може впливати на антикоагулянти або підвищити їх вплив. **Уваження:** По 15 капсул у ПВХ/алюмінієвому блистері по 1 блистеру у коробі з картону. **Категорія відпуску:** Без рецепта. **Інформація про лікарський засіб.** **Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Інструкція для застосування лікарського засобу Піаскледин® 300.
2. Meheu E, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow-up demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum 1996;41:81-91.
3. Henrotin Y, et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. J Exp Med 2007;211:181-6.
4. Bourcier K, Fekete N, Bogdanowicz P, Galera P, Gullou G, Pujol JP, et al. Avocado/soybean unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor P1 and P2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999;42:148-56.
5. Henrotin Y, Sanchez C, Deberg MA, et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes. J Rheumatol 2003; 30:1825-34.

LABORATOIRES EXPANSIENCE
1 place des Saisons –
92048 Paris La Défense Cedex – FRANCE
Tél. : +33 (0)1 43 34 60 00 – Fax : +33 (0)1 43 34 61 00
www.expanscience.com

Dileo FARMIA

044119, м. Київ,
вул. Ю. Ілленка, 83-д, оф. 404.
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27
dileo-farma.com.ua

Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без стійкого підйому сегмента ST

Частка пацієнтів з інфарктом міокарда без елевачії сегмента ST (NSTEMI) серед усіх осіб з інфарктом міокарда (ІМ) останніми роками значно зросла. Переважно це пояснюється появою більш точної діагностики NSTEMI. Суттєвих змін у вихідних характеристиках щодо віку та куріння в популяції NSTEMI не спостерігається, тоді як частота розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння підвищилася порівняно із хворими на ІМ з підйомом сегмента ST. За період 1995–2015 рр. застосування ранньої ангіографії та черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) протягом перших годин після госпіталізації збільшилося з 9 до 60% та з 12,5 до 67% відповідно. Основними клінічними наслідками цих змін є зменшення 6-місячної смертності з 17,2 до 6,3%. Робоча група з лікування гострого коронарного синдрому в пацієнтів без стійкого підйому сегмента ST Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила настанову, в якій узагальнено та оцінено наявні дані з метою впровадження найкращих стратегій терапії для кожного окремого хворого. Пропонуємо до вашої уваги стислий огляд рекомендацій щодо лікування осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС) без стійкого підйому сегмента ST.

Спектр клінічних проявів ГКС широкий — від зупинки серця, електричної або гемодинамічної нестабільності з кардіогенним шоком (КШ) внаслідок тривалої ішемії міокарда або механічних ускладнень, таких як тяжка мітральна регургітація, до відсутності у пацієнтів навіть болювого синдрому на момент поступлення до лікувального закладу. Провідним симптомом, що ініціює діагностичний та терапевтичний каскад у пацієнтів із підозрою на ГКС, є гострий дискомфорт у грудній клітці, що описується як біль, тиск, скутість і печіння. Симптоми, еквівалентні болю у грудях, можуть включати задишку, біль в епігастрії та лівій руці.

На основі даних електрокардіограми (ЕКГ) слід диференціювати дві групи пацієнтів:

1. Пацієнти з гострим болем у грудях та постійним (>20 хв) підняттям сегмента ST. Цей стан має назву ГКС із підйомом сегмента ST і зазвичай відображає гостру загальну або проміжну коронарну оклюзію. В більшості хворих у кінцевому підсумку розвивається інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI). Основою лікування у таких пацієнтів є негайна реперфузія шляхом первинного ЧКВ або, якщо немає можливості провести його вчасно, — фібринолітична терапія.

2. У пацієнтів із гострим дискомфортом у грудній клітці, але за відсутності стійкого підйому сегмента ST спостерігаються зміни на ЕКГ, які можуть включати тимчасове підняття сегмента ST, стійку або мінущу депресію сегмента ST, інверсію зубця Т, плоский зубець Т чи псевдонормалізацію зубця Т, або ж ЕКГ може бути нормальною.

Патогенетичним корелятом на рівні міокарда є некроз кардіоміоцитів (NSTEMI) або, рідше, ішемія міокарда без пошкодження клітин (нестабільна стенокардія). У незначної частки пацієнтів може спостерігатися ішемія міокарда, що характеризується одним або кількома з наступного:

- періодичний або постійний біль у грудях;
- виразна депресія сегмента ST на ЕКГ у 12 відведеннях;
- серцева недостатність (СН) та гемодинамічна або електрична нестабільність.

Через ризик розвитку КШ та/або зловживання шлуночкових аритмій вказано на необхідність проведення негайної коронарної ангіографії та, за потреби, реваскуляризації.

Універсальне визначення інфаркту міокарда

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) визначається як некроз кардіоміоцитів, що у клінічних умовах відповідає гострій ішемії міокарда, а саме виявленню збільшення та/або зменшення серцевого біомаркера, переважно серцевого тропоніну високої чутливості (hs-cTn) Т або І, принаймні з одним значенням вище 99-го перцентилі від верхньої контрольної межі та щонайменше з одним із наступного:

- симптоми ішемії міокарда;
- нові ішемічні зміни на ЕКГ;
- розвиток патологічних зубців Q на ЕКГ;
- візуалізація доказів втрати життєздатного міокарда або нової аномалії руху регіонарної стінки за схемою, що відповідає ішемічній етіології;
- внутрішньокоронарний тромб, виявлений під час ангіографії чи розтину.

ІМ 1-го типу

Даний тип ІМ характеризується розривом атеросклеротичної бляшки, виразками або ерозією з утворенням тромбу в одній чи декількох коронарних артеріях. Це призводить до зменшення кровотоку міокарда і/або дистальної емболізації та подальшого його некрозу. У пацієнтів може бути наявна основна тяжка ішемічна хвороба серця (ІХС), іноді (5–10% випадків) — необструктивний коронарний атеросклероз, або ж ангіографічні дані щодо ІХС відсутні, особливо у жінок.

ІМ 2-го типу

ІМ 2-го типу — некроз міокарда, що за відсутності нестабільності коронарних бляшок спричиняє дисбаланс між постачанням та потребою міокарда в кисні. Наявні механізми включають гіпотонію, АГ, тахі-/брадиаритмії, анемію, гіпоксемію, спазм коронарних артерій, їхнє спонтанне розширення (SCAD), коронарну емболію та дисфункцію коронарних мікросудин.

ІМ 3-5-го типу

ІМ 3-го типу призводить до смерті, коли біомаркери недоступні, а ІМ 4-го і 5-го типів пов'язаний із ЧКВ та аортокоронарним шунтуванням (АКШ) відповідно.

Ведення пацієнтів із підозрою на ГКС без елевачії сегмента ST

Діагностика та стратифікація ризику

Діагноз та початкову короткотермінову стратифікацію ризику рекомендовано встановлювати на основі клінічного анамнезу, симптомів, життєво важливих показників, інших фізичних даних, ЕКГ та лабораторних результатів, включно із hs-cTn (І, В). Вимірювати серцевий тропонін слід за допомогою високочутливих аналізів відразу після поступлення пацієнта до лікувального закладу та отримувати результати протягом 60 хв від забору крові (І, В). Також необхідно провести реєстрацію ЕКГ у 12 відведеннях протягом 10 хв після першого звернення хворого та негайно інтерпретувати результати у досвідченого лікаря (І, В). Рекомендовано виконати додаткову ЕКГ у 12 відведеннях у разі повторних симптомів або діагностичної невизначеності (І, С).

Доцільно застосувати спеціальний алгоритм ESC 0 год / 1 год, що передбачає забір крові одразу після звернення та через 1 год, включно із тестом на hs-cTn, якщо такий доступний (І, В). Далі потрібно провести додаткове тестування через 3 год, якщо перші два вимірювання серцевого тропоніну згідно із зазначеним алгоритмом

не є остаточними, а клінічний стан все ще свідчить про наявність ГКС (І, В). Як альтернатива алгоритму ESC 0 год / 1 год рекомендовано діяти за алгоритмом ESC 0 год / 2 год із забором крові негайно після звернення та через 2 год з виконанням тесту на hs-cTn за його доступності (І, В).

У разі підозри на наявність ішемії, що триває, слід провести ЕКГ у додаткових відведеннях (V3R, V4R, V7 V9), якщо стандартні не дозволяють достовірно встановити діагноз (І, С).

Для досягнення початкових діагностичних цілей не рекомендовано регулярно вимірювати додаткові біомаркери, такі як серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти (h-FABP), або копептин (ІІІ, В).

Візуалізація

Пацієнтам із зупинкою серця або гемодинамічною нестабільністю передбачуваного серцево-судинного походження рекомендовано проводити ехокардіографію (ЕхоКГ) кваліфікованим лікарем негайно після ЕКГ у 12 відведеннях (І, С). В осіб без рецидивів болю у грудях, за нормальних показників ЕКГ та рівня серцевого тропоніну (бажано високої чутливості), але із підозрою на ГКС доцільно провести неінвазивний стрес-тест (краще з візуалізацією) на індуцибельну ішемію або коронарну комп'ютерну-томографічну ангіографію (ККТА), перш ніж приймати рішення щодо застосування інвазивних методів лікування (І, В).

ЕхоКГ необхідна для оцінки регіональної та глобальної функції лівого шлуночка (ЛШ) та з метою диференційної діагностики (І, С). ККТА рекомендовано

як альтернативу інвазивній коронарній ангіографії для виключення ГКС за низької/середньої імовірності розвитку ІХС, а також коли рівень серцевого тропоніну та/або ЕКГ нормальний або невизначений (І, А).

Моніторинг ритму

Рекомендований постійний моніторинг ритму до встановлення або виключення діагнозу NSTEMI в умовах спостережного (моніторингового) відділення (І, С). Моніторинг ритму до 24 год або перед ЧКВ слід проводити у пацієнтів із NSTEMI з низьким ризиком серцевих аритмій (І, С). Моніторинг ритму >24 год виконують у осіб із NSTEMI за підвищеного ризику серцевих аритмій (І, С).

Вимірювання біомаркерів для прогностичної стратифікації

Після встановлення діагнозу слід продовжувати послідовне вимірювання біомаркера hs-cTn для оцінки прогнозу (І, В). Визначення рівня додаткових біомаркерів, таких як натрійуретичний пептид, високочутливий С-реактивний білок, середньорегіонарний проадреномедулін, фактор росту і диференціації-15, копептин та h-FABP, не рекомендоване для рутинної оцінки ризику чи прогнозу (ІІІ, В).

Лікування пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST, які перенесли ЧКВ

Антитромботична терапія

Активация тромбоцитів і каскад згортання крові відіграють ключову роль у початковій фазі та еволюції ГКС без елевачії сегмента ST. Отже, достатнє інгібування тромбоцитів та (тимчасова) антикоагуляція є важливими для таких пацієнтів, особливо тих, хто переніс реваскуляризацію міокарда за допомогою ЧКВ. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) вважається наріжним камнем інгібування генерації тромбосану А2 (рисунок). Застосування АСК починають із навантажувальної дози (НД) 150–300 мг із подальшою підтримувальною терапією у лікувальній дозі (ЛД) 75–100 мг/добу. Отже, приймання АСК рекомендоване всім пацієнтам без протипоказань для тривалого лікування (І, А).

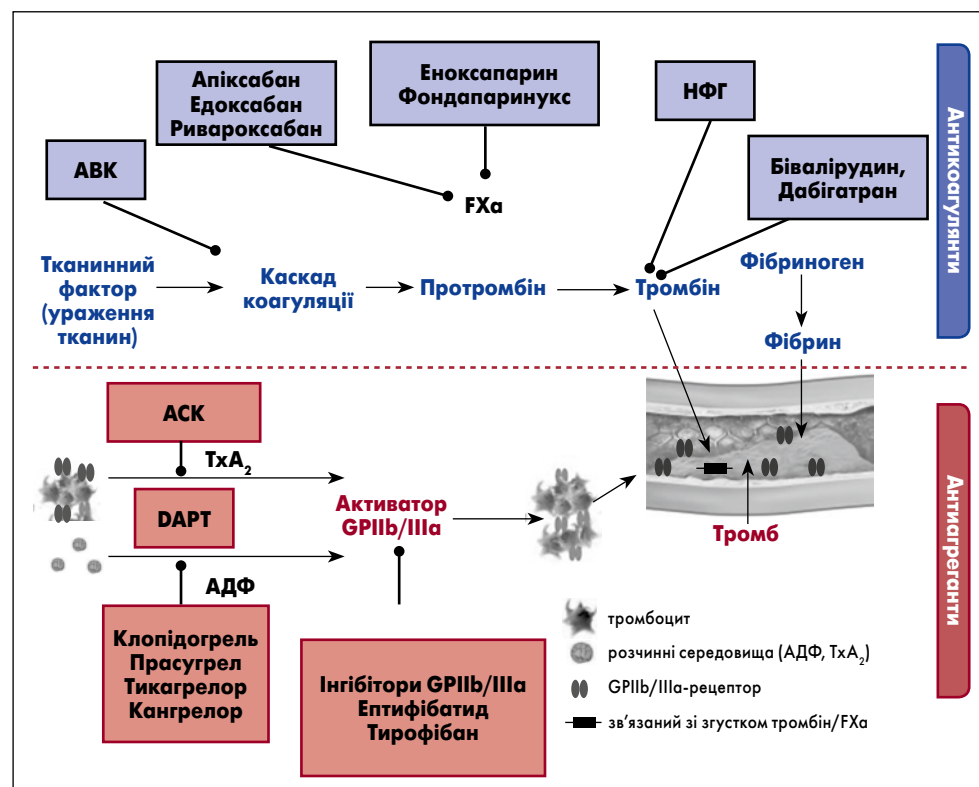


Рисунок. Антитромботичні методи лікування у пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST: фармакологічні показники

Примітки: АДФ — аденозиндифосфат, DAPT — подвійна антиагрегантна терапія, ФХа — Ха-фактор, GP — глікопротеїн, ТхА₂ — тромбосан А2, НФГ — нефракціонований гепарин, АВК — антагоніст вітаміну К.
Примітка: Адаптовано за Collet et al., 2020.

На додаток до АСК доцільно застосовувати інгібітор рецептора $P2Y_{12}$ протягом 12 місяців, якщо немає протипоказань або надмірного ризику розвитку кровотечі (*I, A*).

Терапевтичні варіанти:

- прасугрел у пацієнтів, які не отримували інгібітори рецепторів $P2Y_{12}$, переходили до ЧКВ: НД — 60 мг, ЛД — 10 мг/добу, для осіб віком ≥ 75 років або з масою тіла < 60 кг — 5 мг/добу (*I, B*);
- тікагрелор незалежно від запланованої стратегії лікування — інвазивної або консервативної: НД — 180 мг, надалі по 90 мг два рази на добу (*I, B*);
- клопідогрель (НД — 300–600 мг, надалі по 75 мг/добу), лише коли прасугрел або тікагрелор недоступні, погано переносяться або протипоказані (*I, C*).

Терапію антагоністами $GP IIb/IIIa$ в пацієнтів, у яких коронарна анатомія невідома, не рекомендовано (*III, A*). Також не слід проводити рутинне попереднє лікування інгібітором рецептора $P2Y_{12}$ пацієнтам, у котрих анатомія коронарних судин невідома, а також заплановане раннє інвазивне втручання (*III, A*).

Периопераційне антикоагулянтне лікування

Парентеральна антикоагуляція рекомендована усім пацієнтам на додаток до антиагрегантного лікування під час діагностики та, особливо, процедур ревазуляризації відповідно до співвідношення ризику ішемії/кровотечі (*I, A*).

Пацієнтам після перенесеного ЧКВ, необхідно призначати нефракціонований гепарин (НФГ): з урахуванням ваги внутрішньовенно болюсно під час ЧКВ — 70–100 МО/кг або ж у поєднанні з інгібітором $GP IIb/IIIa$ — 50–70 МО/кг; при використанні інгібітора $GP IIb/IIIa$ цільовий діапазон активованого часу згортання становить 250–350 чи 200–250 с (*I, A*). У випадках медикаментозного лікування або матеріально-технічних обмежень для переведення хворого на ЧКВ протягом визначеного періоду часу рекомендований фондапаринукс. За таких умов під час ЧКВ варто застосовувати одноразове болюсне введення НФГ (*I, B*).

Антикоагулянт необхідно підбирати відповідно до ішемічного ризику та ймовірності кровотечі, а також профілю ефективності/безпеки обраного препарату (*I, C*). Одночасне застосування НФГ та низькомолекулярного гепарину не рекомендоване (*III, B*).

Постінтервенційне та підтримувальне лікування

У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким проведено імплантацію коронарного стенту, слід застосовувати подвійну антиагрегантну терапію (DAPT) з інгібітором рецептора $P2Y_{12}$ на додаток до АСК протягом 12 місяців. При цьому мають бути відсутні протипоказання, як-от надмірний ризик кровотечі (*I, A*).

Застосування антиішемічних препаратів у гострій фазі ГКС без елевації сегмента ST

Сублінгвальне або внутрішньовенне призначення нітратів та ранній початок лікування β -блокаторами доцільно застосовувати в осіб із постійними ішемічними симптомами та без протипоказань (*I, C*). Продовжувати терапію β -блокаторами рекомендовано, якщо у хворого відсутня СН (*I, C*). Внутрішньовенно нітрати призначають пацієнтам із неконтрольованою АГ або ознаками СН (*I, C*).

Комбінування антитромбоцитарних та антикоагулянтних засобів в осіб із ГКС без елевації сегмента ST за тривалої пероральної антикоагуляції

Профілактику інсульту слід проводити у хворих на фібриляцію передсердь (ФП) із ≥ 1 нестатевим фактором ризику інсульту за шкалою CHA_2DS_2-VASc (≥ 1 у чоловіків або ≥ 2 у жінок). Для пацієнтів із ≥ 2 чинниками

ризик у інсульту, що не є статевими, рекомендовані оральні антикоагулянти (ОАК) (*I, A*).

Ведення пацієнтів при виконанні коронарного стентування

Антикоагуляція

Під час ЧКВ рекомендована додаткова парентеральна антикоагуляція, незалежно від часу приймання останньої дози всіх вітамінів К-незалежних преоральних антикоагулянтів (НОАК). При цьому міжнародне нормалізоване відношення становить $< 2,5$ у пацієнтів, які отримували препарати групи антагоністів вітаміну К (ABK) (*I, C*).

Антитромбоцитарне лікування

В осіб із ФП та показниками за шкалою $CHA_2DS_2-VASc \geq 1$ у чоловіків та ≥ 2 у жінок після короткого періоду потрійної антитромботичної терапії (до одного тижня від гострої події) слід проводити подвійне антитромботичне лікування як стратегію за замовчуванням. При цьому застосовують НОАК у рекомендованій дозі для профілактики інсульту й антитромбоцитарний засіб перорально (переважно клопідогрель) (*I, A*).

Доцільним є перипроцедурне (терміном до одного тижня) призначення подвійної антиагрегантної терапії, що складається з АСК та клопідогрелю (*I, A*). Через 12 місяців необхідно припинити антитромбоцитарне лікування у пацієнтів, які отримують ОАК (*I, B*).

Застосування тікагрелору або прасугрелу в складі потрійної антитромботичної терапії не рекомендоване (*III, C*).

Ведення хворих при виконанні коронарної ревазуляризації Терміни застосування інвазивної стратегії

Негайне інвазивне втручання (< 2 год) рекомендоване пацієнтам принаймні з одним із наступних критеріїв дуже високого ризику (*I, C*):

- гемодинамічна нестабільність або КШ;
- повторний чи рефрактерний біль у грудях незважаючи на медикаментозне лікування;
- аритмії, що загрожують життю;
- механічні ускладнення ІМ;
- СН, чітко пов'язана із ГКС без елевації сегмента ST;
- наявність депресії сегмента ST > 1 мм у ≥ 6 відведеннях із підвищенням рівня сегмента ST у відведеннях aVR та/або V_1 .

Раннє інвазивне втручання протягом 24 год після події рекомендоване пацієнтам з будь-яким із наступних критеріїв високого ризику (*I, A*):

- діагностований NSTEMI;
- динамічні або нові сумніжні зміни сегмента ST / зубця T, які свідчать про ішемію, що триває;
- перехідна висота сегмента ST;
- оцінка ризику за шкалою GRACE > 140 .

Вибіркова інвазивна стратегія після відповідного тестування на ішемію або виявлення обструктивної ІХС за допомогою ККТА рекомендовані хворим із низьким ризиком (*I, A*).

Технічні аспекти

Радіальний доступ використовують як стандартний підхід, за винятком випадків, коли є інші важливіші процедурні міркування (*I, A*). Стенти, що виділяють ліки, застосовувати доцільніше порівняно із металевими стентами для будь-якого ЧКВ, незалежно від клінічної картини, типу ураження, наявності планових некардіальних хірургічних втручань, передбачуваної тривалості DAPT, супутньої антикоагулянтної терапії (*I, A*).

Вибір стратегії ревазуляризації (ЧКВ *ad hoc*, багатосудинне ЧКВ/АКШ) слід базувати на клінічному статусі та супутніх захворюваннях пацієнта, а також тяжкості патології (тобто розподіл та характеристики ангіографічного ураження, як-то оцінка

SYNTAX), відповідно до принципів стабільної ІХС. Однак рішення про негайну ЧКВ стенозу ураженої артерії не потребує консультації кардіологічної команди (*I, B*).

Ведення різних категорій пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST Хворі на ІМ з необструктивними коронарними артеріями

В усіх пацієнтів із початковим робочим діагнозом ІМ та необструктивними коронарними артеріями (MINOCA) слід провести диференційну діагностику між істинним MINOCA та альтернативними діагнозами (*I, C*). Також у всіх осіб із MINOCA без очевидної основної причини необхідно виконати кардіо-магнітний резонанс (*I, B*). Пацієнтам із початковим діагнозом MINOCA та остаточно встановленою основною причиною доцільно призначити терапію відповідно до специфічних рекомендацій щодо захворювання (*I, C*).

Пацієнти із ГКС без підйому сегмента ST та СН або КШ

Необхідна екстрена коронарна ангіографія в осіб із ГКС, ускладненим КШ (*I, B*). Екстрена ЧКВ ураженої судини рекомендована пацієнтам із КШ внаслідок ГКС без елевації ST, незалежно від часу, що минув з початку виникнення симптомів, якщо коронарна анатомія піддається ЧКВ (*I, B*).

Екстрене АКШ доцільно проводити пацієнтам із КШ, якщо коронарна анатомія не піддається ЧКВ (*I, B*). Необхідно негайно виконати ЕхоКГ, щоб оцінити стан ЛШ та клапанну функцію і виключити механічні ускладнення (*I, C*). У випадках гемодинамічної нестабільності рекомендоване екстрене хірургічне або катетерне відновлення механічних ускладнень ГКС за рішенням кардіологічної команди (*I, C*).

Постійне застосування внутрішньо-аортального балонного насоса (внутрішньоаортальної контрапульсації) пацієнтам із КШ та відсутністю механічних ускладнень через ГКС не рекомендоване (*III, B*). Також не слід проводити рутинну негайну ревазуляризацію неуразжених судин у хворих на ГКС без елевації сегмента ST із полісудинною ІХС (*III, B*).

Хворі на цукровий діабет із ГКС без елевації сегмента ST

У хворих на цукровий діабет із ГКС без елевації сегмента ST необхідний частий контроль рівня глюкози у крові (*I, C*). Також слід уникати розвитку гіпоглікемії (*I, B*).

Пацієнти із хронічною хворобою нирок та ГКС без елевації сегмента ST

Рекомендовано застосовувати ті самі діагностичні та терапевтичні стратегії для пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), як для хворих із нормальною функцією нирок; може знадобитися коригування дози (*I, C*).

В усіх пацієнтів слід оцінювати функцію нирок за допомогою eGFR (*I, C*). В межах інвазивних стратегій рекомендовано використовувати низько- або ізоосмолярні контрастні речовини (у мінімально можливому обсязі) (*I, A*).

Популяція похилого віку із ГКС без елевації сегмента ST

Рекомендовано застосовувати ті самі діагностичні та інтервенційні стратегії у пацієнтів похилого віку, що й в інших вікових групах (*I, B*). Вибір антитромботичного засобу та дозування, а також вторинні методи профілактики повинні бути адаптовані до функції нирок та конкретних протипоказань (*I, B*).

Модифікація способу життя у пацієнтів після ГКС без елевації сегмента ST

Модифікація способу життя на додаток до відповідної фармакологічної стратегії необхідна для зменшення летальних випадків від усіх причин, серцево-судинної

захворюваності/смертності та покращення якості життя пацієнтів, пов'язаної зі здоров'ям (*I, A*). Когнітивні поведінкові втручання рекомендовані, щоб допомогти хворим досягти здорового способу життя (*I, A*).

Багатопрофільна кардіологічна реабілітація на основі фізичних вправ рекомендована як ефективний підхід у хворих на ІХС для управління факторами ризику (*I, A*). Вітається залучення мультидисциплінарних медичних працівників (кардіологів, лікарів загальної практики, медсестер, дієтологів, фізіотерапевтів, психологів, фармацевтів) для зменшення загальної й серцево-судинної захворюваності та смертності, а також покращення якості життя пацієнтів, пов'язаної зі здоров'ям (*I, A*). Психологічні втручання є доцільними для усунення симптомів депресії в осіб з ІХС (*I, B*).

Щорічна вакцинація проти грипу рекомендована пацієнтам з ІХС, особливо особам похилого віку, з метою зниження захворюваності (*I, B*).

Довгострокова фармакотерапія після ГКС без елевації сегмента ST

Варіанти довгострокової медикаментозної терапії у пацієнтів після ГКС без елевації сегмента ST (за винятком антитромботичних методів лікування) наведені нижче.

Гіполіпідемічні засоби

Статини рекомендовані всім пацієнтам із ГКС без елевації сегмента ST. Метою є зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на $> 50\%$ від вихідного рівня та/або досягнення рівня ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл) (*I, A*).

Якщо цільових рівнів ЛПНЩ не досягнуто через 4–6 тижнів при максимально переносимій дозі статину, необхідно призначити його комбінацію з езетимібом (*I, B*). Якщо цільових рівнів ЛПНЩ через 4–6 тижнів також не досягнуто, незважаючи на терапію статинами та езетимібом у максимально переносимих дозах, слід додати інгібітор PCSK9 (*I, B*).

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) за непереносимості іАПФ рекомендовані пацієнтам із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ ($< 40\%$), цукровим діабетом або ХХН, якщо це не протипоказано (наприклад, у разі тяжких порушень функції нирок, гіперкаліємії тощо), з метою зменшення загальної та серцево-судинної захворюваності/смертності (*I, A*).

Бета-блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та інгібітори протонної помпи

Бета-блокатори призначають пацієнтам із систолічною дисфункцією ЛШ або СН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$) (*I, A*).

Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів рекомендовані особам із СН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$), щоб зменшити летальні випадки від усіх причин, а також серцево-судинну захворюваність і смертність (*I, A*).

Одночасне застосування інгібітора протонної помпи рекомендоване пацієнтам, які отримують монотерапію АСК, DAPT, подвійну, потрійну антитромботичну терапію або оральні антикоагулянти та мають високий ризик шлунково-кишкових кровотеч, із метою зниження ризику їхнього виникнення (*I, A*).

Підготувала **Наталія Нечипорук**

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

Для покращення еректильної функції

Перший Аванафіл в Україні!*



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників; а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/17653/01/01 №UA/17653/01/02 від 13.09.2019.
Мається на увазі перший генеричний лікарський засіб з аванафілом від українського виробника.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Артеріальна гіпертензія та сексуальне здоров'я

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) і порушення сексуального здоров'я мають деякі спільні фактори ризику, як-от артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемія, ожиріння, куріння, а також механізми, що опосередковують розвиток хвороби (ендотеліальна дисфункція, субклінічне запалення, атеросклероз тощо). Останнім часом доведено судинне походження еректильної дисфункції (ЕД) у більшості випадків, що свідчить про її більшу поширеність у пацієнтів із наявним ССЗ або пов'язаними із ним чинниками ризику. З іншого боку, виникнення ЕД у певних категорій хворих може асоціюватися з небажаними ефектами антигіпертензивних препаратів.

Серцево-судинні фактори ризику та сексуальна дисфункція

Поширеність АГ серед дорослого населення становить близько 35-40%, сягаючи 60% у пацієнтів віком від 60 років. Очікується, що до 2025 р. вона збільшиться на 15% (Viigimaa, 2015). Натепер встановлено зв'язок між підвищеним рівнем артеріального тиску (АТ) і серцево-судинними (СС) подіями, такими як геморагічний та ішемічний інсульт, інфаркт міокарда (ІМ), серцева недостатність (СН), захворювання периферичних артерій, а також значним ризиком розвитку хронічної хвороби нирок.

Робочою групою із сексуальної дисфункції та АГ Європейського товариства з гіпертензії (ESH) відзначено, що ЕД передуює розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Пацієнти з АГ, які отримують лікування, частіше страждають на сексуальну дисфункцію порівняно з тими, хто не приймає гіпотензивні засоби, що можуть мати негативний вплив на еректильну функцію (Viigimaa et al., 2020). Своєю чергою дані великих епідеміологічних досліджень, зокрема MALES, вказують, що поширеність ЕД серед чоловічого населення загалом становить близько 15-20% та збільшується на тлі АГ (Rosen et al., 2004).

ТОМНС – перше масштабне випробування, в якому повідомлялося про поширеність ЕД у пацієнтів з АГ. Під час спостереження у 14,4 й 4,8% чоловіків і жінок відповідно мала місце сексуальна дисфункція. Проте слід відзначити, що пацієнти із ЦД, тяжкою АГ та особи віком >70 років були виключені з дослідження, а оцінку сексуальної функції проводили тільки на підставі результатів опитування (Grimm et al., 1997). Із того часу в кількох роботах було показано, що АГ достовірно асоційована з підвищеним ризиком розвитку ЕД, зокрема, майже удвічі частіше зустрічається у хворих на АГ, ніж у чоловіків із нормальним АТ (Lawes et al., 2003; Doumas, Douma, 2006).

Поширеність ЕД зростає також при інших СС-факторах ризику: що вищою є частка поєднаних супутніх захворювань, тим значніша поширеність ЕД (Feldman et al., 1994; Bohm et al., 2010). Приблизно половина осіб з ІХС та переважна більшість пацієнтів із СН страждають на ЕД (Koutsampasopoulos et al., 2019).

Варто зауважити, що ЕД суттєво погіршує якість життя хворих та чинить серйозний психологічний вплив. ЕД ставить під загрозу їхню самооцінку, впевненість у собі й настрій, зумовлює появу тривоги та депресії.

Велике клінічне значення має роль ЕД як прогностичного маркера розвитку ССЗ (Vlachopoulos et al., 2013). Результати проспективних обсерваційних досліджень із тривалим періодом спостереження показали, що ЕД пов'язана зі значним підвищенням ризику СС-подій (Agaio et al., 2009; Banks et al., 2013). Метааналіз за участю 35 744 пацієнтів продемонстрував, що ЕД корелює зі зростанням імовірності розвитку ССЗ (48%), ІХС (46%), цереброваскулярних захворювань (35%) та смертності від усіх причин (19%). Аналогічні дані отримано на підставі метааналізу із залученням 92 тис. хворих: ЕД була пов'язана із підвищеним ризиком СС-подій, ІМ, цереброваскулярних ускладнень і смерті від всіх причин на 44, 62, 39 і 25% відповідно (Dong et al., 2011; Vlachopoulos et al., 2013).

ЕД та прихильність до антигіпертензивної терапії

Незадовільна прихильність до лікування, безсумнівно, є багатфакторною та складною проблемою. Найважливішими факторами, що спричиняють припинення терапії або низький комплаєнс, є побічні ефекти ліків (реальні або передбачувані), що зумовлює неадекватний контроль АТ (Gregoire et al., 2002).

У пацієнтів з АГ, що контролюють АТ, імовірність сексуальної дисфункції вища, ніж у тих, хто його не контролює. Це свідчить про негативний вплив гіпотензивної терапії на еректильну функцію, зокрема, небажані явища антигіпертензивних препаратів на тканину статевих членів (Korhonen et al., 2015).

Для лікаря-практика важливо розібратися, чи всі гіпотензивні засоби чинять згубний вплив на еректильну функцію, або ж існують відмінності між різними класами ліків. Сучасні дані, отримані з експериментальних, обсерваційних та клінічних досліджень, переконливо вказують на різні ефекти тих чи інших антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію, демонструючи не лише міжкласові розбіжності, але й такі всередині класів. Загалом встановлено, що діуретики і β-блокатори мають гірший профіль безпеки щодо розвитку ЕД, тоді як блокатори

рецепторів ангіотензину (БРА) та небіволлол – кращий (Viigimaa et al., 2020).

Отже, ЕД як можлива побічна дія антигіпертензивних препаратів може поставити під загрозу прихильність до лікування, аж до його припинення взагалі (Harmon et al., 2006). Дійсно, ЕД, що пов'язана із застосуванням антигіпертензивних засобів, зазвичай розглядається хворими як причина поганого дотримання режиму терапії. Дослідження у фокус-групах пацієнтів з АГ та їхніх сексуальних партнерів показало, що зазвичай стратегія подолання небажаних явищ гіпотензивних препаратів на еректильну функцію полягає у скасуванні терапії або вибіркового недотриманні режиму приймання ліків перед статевим актом (Voils et al., 2008).

Своєю чергою ЕД в осіб з АГ можна запобігти шляхом додавання інгібіторів фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5), які сприяють дотриманню антигіпертензивної терапії, підвищують рівень контролю АТ, тож здатні знизити СС-ризик у пацієнтів з АГ та ЕД (McLaughlin et al., 2005).

Інгібітори ФДЕ-5

Ізофермент ФДЕ-5 зустрічається у різноманітних тканинах організму, включно з кавернозними тілами статевих членів. Інгібування ферменту зумовлює збільшення внутрішньоклітинного циклічного гуанозинмонофосфату та тривалості його дії, що приводить до підвищення біодоступності оксиду азоту, розслаблення гладких м'язів судин, посилення кровотоку в кавернозних тілах та ерекції

Коментар експерта



Завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), д. мед. н., професор Дмитро Дмитрович Іванов зауважив, що реалізація завдань, які ставлять при терапії АГ, як-то нормотензія без побічних дій, прихильність до лікування, а також емоційне та сексуальне задоволення, – має позитивно впливати на якість життя пацієнтів. На жаль, наслідком антигіпертензивної терапії у чоловіків, серед інших негативних впливів, може стати ЕД.

Так, при застосуванні інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можуть виникати такі побічні реакції, як васкуліт судин носу, порушення смаку й запахів, компенсаторна гіперактивність симпатичної системи, провокування розвитку або прогресування подагри та, зокрема, ЕД.

Найбезпечнішим класом препаратів у пацієнтів з ЕД є БРА, які чинять найменший вплив на еректильну функцію. Також сприятливий профіль має небіволлол, який за рахунок NO-регуляції не тільки знижує АТ, але й здійснює протекцію від ЕД.

У 2020 р. було розпочате власне дослідження КАЯК, присвячене впливу препарату **Аваналав** (аванафіл) на якість життя пацієнтів з АГ. Препарат включали до схеми терапії на початку або додавали при переході на потужніші антигіпертензивні засоби. У хворих було проведено оцінку прихильності лікування, а також, власне, впливу **Аваналаву** на АТ порівняно із тими, хто отримував лише антигіпертензивну терапію без протекції аванафілу. **Аваналав** призначали за наступною схемою: 50 мг тричі на тиждень незалежно від того, чи планувався сексуальний контакт, або 100 мг двічі на тиждень.

Попри те, що дослідження ще не закінчене, вже отримані попередні результати, відповідно до яких **Аваналав** у дозі 100 мг позитивно впливає на лікування АГ у чоловіків. Призначення препарату сприяє збільшенню комплаєнсу: якщо в пацієнта не було ЕД, то спостерігалось покращення еректильної функції, а також контролю АТ. Тож можна дійти висновків, що, по-перше, відбувається певне зниження АТ за рахунок дії аванафілу, а по-друге, коли сексуальні стосунки стають активнішими, чоловік має більше фізичне навантаження, що також чинить позитивний вплив на зниження АТ.

Загалом при призначенні антигіпертензивних препаратів, особливо в комбінації, потрібно чітко розуміти кінцевий результат, а також прагнути до зниження кардіоваскулярних ризиків та приділяти належну увагу якості життя пацієнтів.

статевого члена. На даний час чотири інгібітори ФДЕ-5 схвалені для використання у всьому світі: силденафіл, варденафіл, тадалафіл, аванафіл (ще два препарати – уденафіл і міроденафіл – лише у деяких країнах).

Слід зазначити, що хімічна структура аванафілу відрізняється від такої силденафілу, варденафілу та тадалафілу, що дозволяє йому зв'язуватися з каталітичним сайтом ФДЕ-5 незалежно від просторової орієнтації молекули інгібітора і, таким чином, збільшує його спорідненість до ФДЕ-5 (Kedia et al., 2020).

Результати рандомізованих досліджень пацієнтів з АГ та ЕД свідчать, що фактори ризику ССЗ суттєво не послаблюють позитивного впливу інгібіторів ФДЕ-5 на сексуальну активність. У пацієнтів із декількома чинниками СС-ризiku (АГ, дисліпідемія, ЦД, ожиріння, метаболічний синдром) застосування інгібіторів ФДЕ-5 було пов'язане з 60-70% відповіддю на лікування. При цьому частота несприятливих явищ не асоціювалася ані з кількістю супутніх антигіпертензивних препаратів, ані зі схемою терапії. Таким чином, інгібітори ФДЕ-5 можна безпечно призначати особам із контрольованою АГ (Viigimaa et al., 2020).

У кількох дослідженнях вивчали взаємодію інгібіторів ФДЕ-5 із нітратами. Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ-5 і нітратів суворо протипоказане через ризик тяжкої гіпотензії; у гострих ситуаціях нітрати не слід вводити протягом 24 год після застосування силденафілу, варденафілу і аванафілу або 48 год після приймання тадалафілу (Oliver et al., 2002; Patterson et al., 2005).

Початок дії силденафілу становить приблизно 20 хв, період напіввиведення – 4 год, а тривалість дії – до 12 год. Варденафіл за початком і тривалістю дії аналогічний силденафілу, тоді як період напіввиведення тадалафілу становить 17,5 год, а його ефект триває до 36 год. Аванафіл, з іншого боку, виявляє найкоротший початок дії (від 15 хв) і залишається активним більш як 6 год, що забезпечує сприятливий профіль безпеки (Viigimaa et al., 2020). Зокрема, аванафіл при застосуванні з нітрогліцерином викликав менші зміни систолічного АТ та частоти серцевих скорочень порівняно з силденафілом (Kaufman, Dietrich, 2006).

Аваналав у пацієнтів з ЕД та супутньою патологією

Аваналав від АТ «Київський вітамінний завод» – єдиний комерційний препарат аванафілу, офіційно зареєстрований і доступний в Україні. Одна таблетка **Аваналаву** містить 50 або 100 мг аванафілу, що має унікальний фармакокінетичний профіль без накопичення препарату (Alwaal et al., 2011; Li et al., 2019; Kedia et al., 2020).

Аваналав ефективно покращує еректильну функцію та профіль сексуальних контактів (Li et al., 2019; Kedia et al., 2020). Ерекція виникає через 15 хв після застосування препарату та не залежить від приймання їжі (Goldstein et al., 2010; Kaufman, Dietrich, 2006). У клінічних дослідженнях успішні спроби статевих актів були продемонстровані більш ніж через 6 год після використання аванафілу із частотою відповіді 60-83% (Kedia et al., 2020).

«Рapidний» ефект аванафілу забезпечує переваги порівняно з іншими інгібіторами PDE-5 для пацієнтів із множинними супутніми захворюваннями (Katz et al., 2014). Так, аванафіл довів свою ефективність та хорошу переносимість в осіб з АГ, ЦД та іншими коморбідними патологіями (Goldstein et al., 2012; Viigimaa et al., 2020).

Багатоцентрові подвійні сліпі дослідження ефективності аванафілу за участю 846 чоловіків з ЕД показали, що препарат у дозі 100 мг достовірно ефективніший за плацебо (у середньому втричі) (Cui et al., 2014). Загалом під час тривалого лікування протягом >52 тижнів лише близько 2% пацієнтів припинили застосування препарату через небажані явища (Sanford, 2013).

Аваналав у дозі 100 або 200 мг має сприятливий профіль безпеки та не виявляє ефекту за відсутності сексуальної стимуляції (Cui et al., 2014; Li et al., 2019; Kedia et al., 2020).

Рекомендована початкова доза препарату становить 100 мг перорально приблизно за 20-30 хв до сексуальної активності. Залежно від ефективності й переносимості, дозу може бути збільшено до максимальної 200 мг або зменшено до 50 мг (Tiwar, 2020).

Таким чином, на підставі вищезазначених переваг аванафілу можна дійти висновків, що **Аваналав** становить розумну альтернативу вже наявним на ринку України представникам групи інгібіторів ФДЕ-5, що використовують для поліпшення еректильної функції (Спиридоненко, 2019). Завдяки підвищеній селективності, швидкому початку дії та сприятливому профілю безпеки, **Аваналав** є препаратом першої лінії для чоловіків з ЕД та альтернативним варіантом лікування для осіб, в яких відзначено побічну дію інших інгібіторів ФДЕ-5, а також може використовуватися у пацієнтів із супутніми захворюваннями (Katz et al., 2014; Viigimaa et al., 2020).

Підготувала **Олександра Демецька**



Лікування дорослих пацієнтів із вродженими вадами серця

На сьогодні поширеність вроджених вад серця (ВВС) у всьому світі становить 9 випадків на 1 тис. новонароджених із варіацією показників відповідно до географічного розташування. Поширеність тяжких ВВС у багатьох розвинених країнах зменшилася через проведення скринінгу плода та переривання вагітності, однак загальна частота захворюваності у міжнародному масштабі підвищилася. Завдяки розвитку медицини, хірургії та технологій за останні десятиліття >90% осіб, що народилися із ВВС, доживають до зрілого віку. Як наслідок, поширеність ВВС у популяції зросла. Робоча група з лікування вроджених вад серця у дорослих хворих Європейського товариства кардіологів (ESC) 2020 р. розробила оновлену настанову на основі ретельного вивчення наукових та клінічних знань та наявних доказів із цього питання. Рекомендації мають допомогти лікарям при прийнятті оптимальних клінічних рішень, визначенні та реалізації профілактичних, діагностичних чи терапевтичних стратегій з урахуванням стану здоров'я кожного пацієнта, його думки та, коли доцільно, родичів/опікунів. Пропонуємо до вашої уваги ключові моменти даної настанови.

Лікування аритмій при ВВС у дорослих

Пацієнтам із ВВС помірного ступеня тяжкості та тяжкою за наявності задокументованих аритмій показане направлення до медичного центру, де є мультидисциплінарна команда фахівців із відповідним досвідом терапії (І, С). Хворим на ВВС із зафіксованими аритміями або високим ризиком постпроцедурних аритмій (наприклад, після закриття дефекту міжпередсердної перегородки [ДМПП] у старшому віці), які є кандидатами для черезшкірних або хірургічних (повторних) втручань, також показане спостереження мультидисциплінарною командою, яка має досвід проведення даних процедур та інвазивного лікування аритмій (І, С).

При легкій формі ВВС катетерну абляцію рекомендовано виконувати замість тривалої медикаментозної терапії при симптоматичній стійкій рецидивній суправентрикулярній тахікардії (атріовентрикулярно-вузловій реципрокній, атріовентрикулярній [АВ] реципрокній, передсердній та внутрішньопередсердній), або якщо ВВС потенційно пов'язана із раптовою кардіальною смертю (І, С). Катетерна абляція показана як допоміжне лікування при імплантованому кардіовертері-дефібриляторі (ІКД) у пацієнтів із рецидивною мономорфною шлуночковою, постійною тахікардією або шлуночковою аритмією, що не піддається фармакотерапії, або відсутні зміни при перепрограмуванні ІКД (І, С).

Встановлення ІКД показане дорослим хворим на ВВС, котрі пережили раптову зупинку серця через фібриляцію шлуночків, або гемодинамічно непереносиму шлуночкову тахікардію після клінічного обстеження для визначення причини події та виключення оборотних причин (І, С). Окрім того, ІКД є доцільним для дорослих пацієнтів із ВВС та стійкою шлуночковою тахікардією (ШТ) після гемодинамічної оцінки та відновлення за наявності показань. Електрофізіологічне дослідження необхідне для виявлення хворих, у яких катетерна або хірургічна абляція може бути корисною як додаткове лікування або прийнятна альтернатива (І, С).

Терапія легеневої артеріальної гіпертензії, пов'язаної з ВВС

Пацієнткам із ВВС та підтвердженою прекапілярною формою легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) слід рекомендувати утриматися від вагітності (І, С). Оцінку ризику доцільно виконувати в усіх хворих на ВВС та ЛАГ (І, С). В осіб із прекапілярною ЛАГ груп низького та помірного ризику, в яких вдалося позбавитися простих уражень легеневої артерії, варто ініціювати пероральну або послідовну комбіновану терапію, а за високого ризику — комбіноване лікування, включно з парентеральними препаратами (І, А).

Пацієнти з дефектом міжпередсердної перегородки

В осіб з ознаками переважанення об'єму правого шлуночка (ПШ) та без ЛАГ (за відсутності неінвазивних ознак підвищення легенево-артеріального тиску (ЛАТ) чи при інвазивному підтвердженні легеневого судинного опору (ЛСО) <3 од. Вуда за наявності таких ознак) або ж гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) рекомендоване закриття ДМПП незалежно від симптомів (І, В). Процедура є варіантом вибору як вторинне закриття ДМПП, коли це технічно доступно (І, С). У пацієнтів похилого віку, в яких проведення операції неможливе, слід ретельно зважувати ризик хірургічних ускладнень та потенційну користь від закриття ДМПП (І, С).

У хворих із неінвазивними ознаками підвищення ЛАТ інвазивне вимірювання ЛСО є обов'язковим (І, С). У пацієнтів із гіпертрофією ЛШ рекомендовано перевірити балонний катетер та ретельно порівняти користь вилучення ліво-правого шунта й потенційний негативний вплив закриття ДМПП на клінічні наслідки через підвищення тиску наповнення (І, С). Не слід проводити процедуру закриття ДМПП в осіб із синдромом Ейзенменгера, хворих на ЛАГ із ЛСО ≥ 5 од. Вуда, незважаючи на таргетну терапію ЛАГ, або з десатурацією при фізичному навантаженні (ІІІ, С).

Хворі з дефектом міжшлуночкової перегородки

В осіб з ознаками переважанення об'єму ПШ та без ЛАГ (відсутність неінвазивних ознак підвищення ЛАТ або інвазивне підтвердження ЛСО <3 од. Вуда за наявності таких проявів) рекомендоване закриття дефекту міжшлуночкової перегородки (ДМШП) незалежно від симптомів (І, С). Недоцільно проводити процедуру закриття ДМШП у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера та хворих на тяжку ЛАГ (ЛСО ≥ 5 од. Вуда), в котрих спостерігається десатурація при фізичному навантаженні (ІІІ, С).

Пацієнти з дефектом атріовентрикулярної перегородки

Хірургічне лікування не рекомендоване пацієнтам із синдромом Ейзенменгера та особам із ЛАГ (ЛСО ≥ 5 од. Вуда) та десатурацією при фізичному навантаженні (ІІІ, С). Закриття АВ-каналу має

виконувати кардіохірург у хворих зі значним переважаненням об'ємом ПШ (І, С). Хірургічне втручання, бажано пластику АВ-клапана, повинен проводити кардіохірург у пацієнтів із симптомами середньої тяжкості та тяжкої регургітації на АВ-клапані (І, С). У безсимптомних хворих із тяжкою регургітацією на ліво-бічному АВ-клапані операція рекомендована, коли кінцево-сistolічний діаметр ЛШ ≥ 45 мм та/або фракція викиду (ФВ) ЛШ $\leq 60\%$ за умови виключення інших причин дисфункції ЛШ (І, С).

Відкрита артеріальна протока

В осіб з ознаками переважанення об'єму ПШ та без ЛАГ (відсутність неінвазивних ознак підвищення ЛАТ або інвазивне підтвердження ЛСО <3 од. Вуда за наявності таких проявів) рекомендоване закриття відкритої артеріальної протоки незалежно від симптомів (І, С). Ендоваскулярна процедура є методом вибору за наявності технічних можливостей (І, С). Недоцільно виконувати закриття Боталової протоки у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера та хворих із десатурацією нижніх кінцівок під час фізичних вправ (ІІІ, С).

Стеноз аортального клапана

Оперативне втручання рекомендоване усім симптомним пацієнтам із тяжким високіградієнтним аортальним стенозом (АС): середній градієнт ≥ 40 мм рт. ст. (І, В). Також хірургічне лікування показане хворим із тяжким низькоградієнтним АС у разі малого потоку (середній градієнт <40 мм рт. ст.) при зниженій ФВ та ознаках наявності скороченого резерву, за виключенням псевдотяжкого АС (І, С). Операцію слід виконувати у безсимптомних пацієнтів із тяжким АС та відхиленнями від норми відповідно до тесту з фізичним навантаженням, що явно вказують на АС (І, С).

На додачу, хірургічне втручання рекомендоване безсимптомним хворим із тяжким АС та систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ <50%) за відсутності будь-яких інших причин (І, С). Проведення хірургічної інтервенції необхідне в осіб із тяжким АС, що перенесли операцію на висхідній аорті / іншому клапані або аортокоронарне шунтування (І, С).

Надклапанний аортальний та субаортальний стеноз

Пацієнтам із симптомами (спонтанними або під час фізичного навантаження) та середнім градієнтом за доплером ≥ 40 мм рт. ст. рекомендоване хірургічне втручання (І, С). У хворих із середнім градієнтом <40 мм рт. ст. операцію слід проводити за наявності одного або кількох клінічних наслідків (І, С):

- симптоми, пов'язані з обструкцією дихальних шляхів (задишка при фізичному навантаженні, стенокардія, непритомність);
- систолічна дисфункція ЛШ (ФВ <50% за відсутності інших причин);
- хірургічне втручання, необхідне при тяжкій ішемічній хворобі серця або клапанній хворобі серця.

Пацієнтам із симптомами (спонтанними або під час фізичного навантаження) із середнім градієнтом за доплером ≥ 40 мм рт. ст. або тяжкою аортальною регургітацією рекомендоване хірургічне втручання (І, С).

Коарктація та повторна коарктація аорти

Пластику при коарктації або повторній коарктації аорти (хірургічним шляхом або на основі катетера) показано пацієнтам з АГ та підвищеним неінвазивним градієнтом між верхніми й нижніми кінцівками, підтвердженим за допомогою інвазивного вимірювання (повний розмах коливань ≥ 20 мм рт. ст.). При цьому перевагу слід віддати стентуванню за наявності технічної можливості (І, С).

Операції на аорті у разі аортопатії

Проведення пластики аортального клапана із застосуванням реімплантації чи ремоделювання за допомогою техніки анулопластики рекомендоване молодим пацієнтам із синдромом Марфана або пов'язаною із ним спадковою аортальною регургітацією з розширенням кореня аорти (І, С). Також хірургічне втручання показане особам із синдромом Марфана, що мають недостатність аортального клапана з максимальним діаметром аорти на рівні синусів ≥ 50 мм (І, С).

Обструкція вивідного тракту ПШ

При стенозі клапана легеневої артерії балонна вальвулопластика є процедурою вибору, якщо є прийнятною за анатомічними особливостями хворого (І, С). Коли заміна клапана не потрібна, рекомендовано операцію із приводу обструкції вивідного тракту ПШ на будь-якому рівні незалежно від симптомів у разі тяжкого стенозу (піковий градієнт за доплером

>64 мм рт. ст.) (І, С). Якщо хірургічне протезування клапана — єдиний варіант, його призначають симптомним пацієнтам із тяжким стенозом (І, С).

Якщо хірургічна корекція клапанних уражень являє собою єдиний варіант в осіб із тяжким стенозом, що перебігає безсимптомно, її проводять за наявності однієї або декількох із наступних клінічних ознак (І, С):

- об'єктивне зниження здатності виконувати фізичні навантаження;
- зниження функції ПШ та/або прогресування трикуспідальної регургітації до принаймні помірної;
- систолічний тиск крові у ПШ >80 мм рт. ст.;
- право-лівостороннє шунтування із приводу ДМПП або ДМШП.

Аномалія Ебштейна

Хірургічне лікування рекомендоване пацієнтам із тяжкою трикуспідальною регургітацією та проявами симптомів або об'єктивним зниженням здатності до фізичної активності (І, С). Процедуру має проводити хірург із досвідом, пов'язаним з операціями із приводу аномалії Ебштейна (І, С). За наявності показань для виконання хірургічного втручання на трикуспідальному клапані, доцільним є закриття ДМПП / відкритого овального вікна під час пластики клапана, якщо передбачається, що процедура буде гемодинамічно переносимою (І, С). Пацієнтам із симптоматичними аритміями або синдромом передчасного збудження шлуночків рекомендовано електрофізіологічне дослідження з подальшою абляційною терапією за можливості або хірургічне лікування аритмій у разі планової операції на серці (І, С).

Втручання після радикальної корекції тетради Фалло

Заміну легеневого клапана рекомендовано проводити симптомним пацієнтам із тяжкою легеневою регургітацією та/або принаймні помірною обструкцією вивідного тракту ПШ (І, С). У хворих, в яких відсутній вроджений вихідний тракт, слід віддавати перевагу встановленню транскатетерного клапана легеневої артерії, якщо це можливо з анатомічної точки зору (І, С).

Транспозиція великих артерій після операції переусердного переключення

Симптомним пацієнтам з обструкцією легеневої вен рекомендовано хірургічну інтервенцію (катетерну абляцію — рідко) (І, С). У симптомних хворих із ДМШП, асоційованим із легеневою стенозом, що не піддається катетерній абляції, доцільно провести хірургічне втручання (І, С). Також у симптомних пацієнтів із ДМШП, що не піддається закриттю за допомогою катетера, необхідно виконати оперативне втручання (І, С). Звуження легеневої артерії у дорослих із подальшою внаслідок операції Фалло переключенню не рекомендоване (ІІІ, С). У симптомних хворих із ДМШП, асоційованим із легеневою стенозом, варто проводити стентування за наявності технічної можливості (І, С). У симптомних пацієнтів із ДМШП та ціанозом у стані спокою / під час фізичних вправ або ж у разі підозри на розвиток парадоксальної емболії потрібно виконати стентування або закриття стенту, якщо це технічно прийнятно (І, С).

Втручання після операції за Фонтемом

Стійка передсердна аритмія зі швидкою АВ-провідністю потребує невідкладної медичної допомоги, зокрема лікування за допомогою електричної кардіоверсії (І, С). Антикоагулянтну терапію показано у разі тромбу в порожнині передсердь або за наявності в анамнезі передсердних аритмій або тромбоемболічних подій (І, С). Жінкам із кровотечею внаслідок операції Фонтена та будь-якими ускладненнями слід рекомендувати уникати вагітності (І, С). Катетеризацію серця необхідно проводити при низькому пороговому значенні за набряку незрозумілої етіології, зменшенні здатності до фізичної активності, нових випадках аритмії, ціанозі та кровохарканні (І, С).

Аномальне відходження коронарної артерії, зокрема від легеневої артерії

Пацієнтам з аномальним відходженням коронарної артерії для підтвердження/виключення ішемії міокарда рекомендовано провести функціональну візуалізацію, як-то ядерний стрес-тест, ехокардіографія або кардіомагнітний резонанс із фізичним навантаженням (І, С). У хворих з аномальним відходженням лівої коронарної від легеневої артерії слід виконувати хірургічну інтервенцію (І, С). В осіб з аномальним відходженням правої коронарної від легеневої артерії та пов'язаними з цим симптомами також доцільним є оперативне втручання (І, С).

Вроджена аномалія коронарної артерії

У пацієнтів із вродженою аномалією коронарної артерії та типовими симптомами стенокардії, які мають ознаки стрес-індукованої ішемії міокарда або входять до групи високого ризику з анатомічної точки зору, рекомендовано хірургічну інтервенцію (І, С). У безсимптомних хворих із вродженою аномалією правої коронарної артерії без ішемії міокарда, що не входять до групи високого ризику, в оперативному втручанні немає потреби (ІІІ, С).

Підготувала Олена Коробка

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.academic.oup.com

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom



НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

Плавікс®
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:

- із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черешкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST**, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (ABK) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST** клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:

- із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення черешкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST**, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

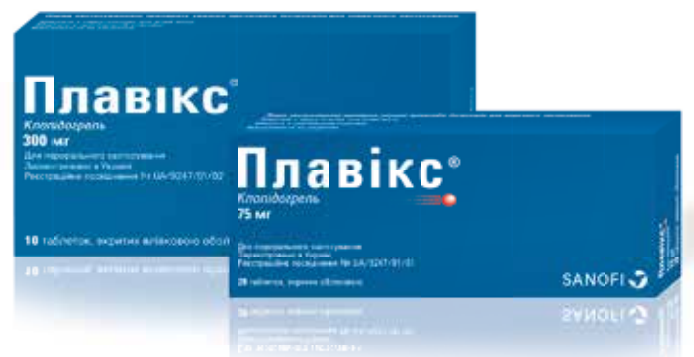
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (ABK) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та хворі літнього віку.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST** клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. **Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.** Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. **Пацієнтам з фібриляцією передсердь** клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)