



Здоров'я нації – добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



**№ 1 (74)
лютий 2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639**



Докторка медичних наук,
професорка

Марина Долженко

**Менеджмент пацієнта
з постковідним
синдромом**

Читайте на сторінці **5**



Докторка медичних наук,
професорка

Ганна Радченко

**Валсартан – 25 років
в арсеналі лікування
пацієнтів із серцево-
судинною патологією**

Читайте на сторінці **32**



Кандидат медичних наук

Михайло Сороківський

**Складні аспекти
електрокардіографічної
діагностики та лікування
фібриляції передсердь**

Читайте на сторінці **35**



Доктор медичних наук

Сергій Стаднік

**Помилки
ведення пацієнтів
з атріовентрикулярними
блокадами**

Читайте на сторінці **40**



Кандидатка медичних наук

Галина Мостбауер

**Ішемічна хвороба серця
та алкоголь:
дві сторони однієї медалі**

Читайте на сторінці **52**

Кордарон[®]

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

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

Інформація* про лікарський засіб КОРДАРОН[®], таблетки, 200 мг.

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

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

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

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

Протипоказання: синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора; синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла); порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардального кардіостимулятора; гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону; відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин; другий та третій триместри вагітності; період годування груддю; комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону); антиаритмічні засоби Ia класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби III класу (соталол, дофетилід, ібутилід); інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталограм, есциталограм, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритромицин в/в, левофлоксацин, мекітазин, мізоластин, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в; телпревир; кобіцистат.

Побічні реакції. Дуже часто: мікродепозиції у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону; фотосенсибілізація, рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом; за відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату; зазвичай помірно та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно, помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози та інш.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН[®], таблетки, 200 мг; № 30 (15x2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

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

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

SANOFI

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

* Наклад із 15.08.2014 р. і 5000 електронних адрес (дата держреєстрації від 02.01.2012 р.).

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ

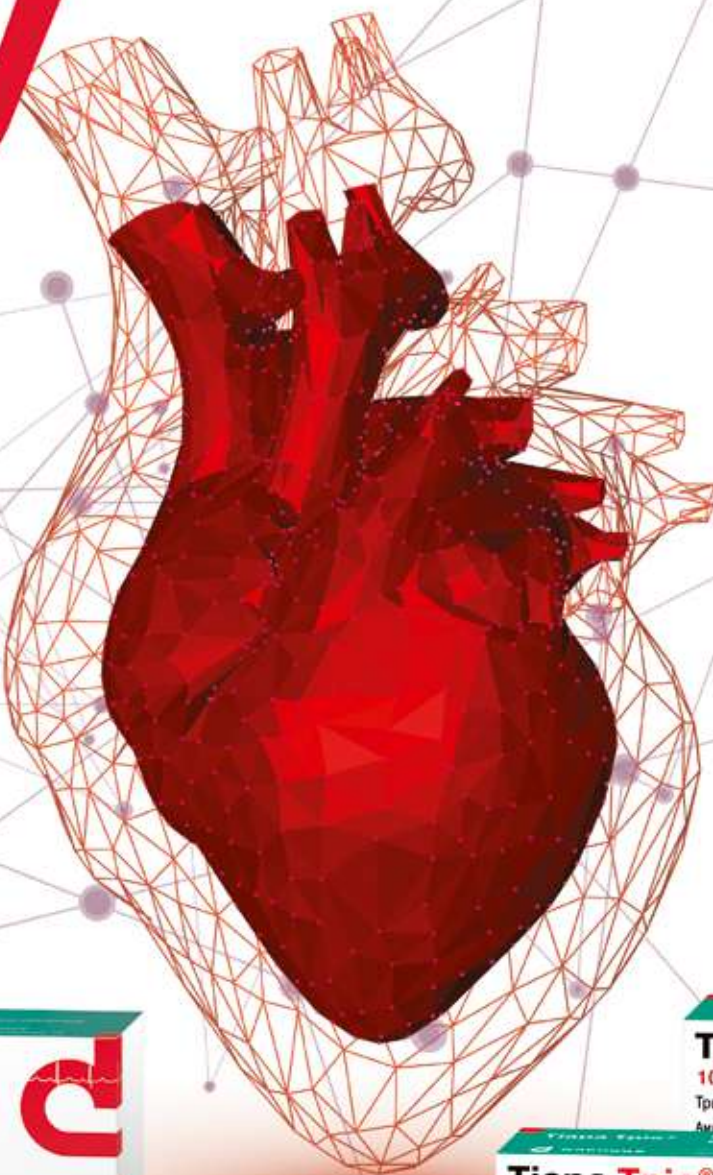


Тіара Дуо

**Подвійна фіксована комбінація
з доведеною біоеквівалентністю
для старту терапії пацієнтів з АГ*^{1,2}**

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду



Тіара Тріо®

**Потрійна фіксована комбінація
для пацієнтів з АГ у разі
неефективності подвійної
антигіпертензивної терапії^{3,4}**

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

- ♥ 5 мг амлодіпіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодіпіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану

Тіара Тріо® Р.П. № UA/15069/01/01, UA/15070/01/01

Склад: 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить:

діючі речовини: амлодіпіну бемілату в перерахуванні на амлодіпін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: діючі речовини: амлодіпіну бемілату в перерахуванні на амлодіпін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. Показання. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодіпіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропірідину або до будь-якої допоміжної речовини, протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти, порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Препарат Тіара Тріо® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Дозування. Рекомендована доза препарату Тіара Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Побічні реакції. Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодіпіну/валсартану/гідрохлортіазиду і окремо стосовно амлодіпіну, валсартану і гідрохлортіазиду. З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда, з боку судинної системи: приливи крові, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинені фізичним навантаженням, флебіт, тромбоз, васкуліт та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тіара Дуо Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг; Лікарська форма. Таблетки, покриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D A03. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів, тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Тіари Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Побічні реакції. Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 4 контурні чарункові упаковки в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодіпіну, гідрохлортіазиду і валсартану (Тіара Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge НСТ®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В. Кубеш, Н.М. Сотніченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 2. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлортіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Дюван®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артиш, В.Е. Сабко, Н.М. Сотніченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (133), Т. 1 – IX/X 2019. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії* УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (127), Т. 1 – IX/X 2018. 4. Фіксовані комбінації, як невід'ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі – валсартан/гідрохлортіазид і валсартан/гідрохлортіазид/амлодіпін. Здоров'я України №20(465) жовтень 2019. 5. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Тіара Тріо® та Тіара Дуо.

* АГ – артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

Контроль коморбідних патологій у пацієнтів із фібриляцією передсердь

У грудні минулого року відбулася онлайн-конференція «Кардіологічний пацієнт із коморбідною та супутньою патологією – погляд експертів різних спеціальностей». Науковий захід викликав зацікавленість і жваві дискусії довкола актуальних доповідей знаних та авторитетних спікерів. Серед тем, що були висвітлені на конференції, слід відзначити ведення осіб із порушеннями серцевого ритму та супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), яка може обтяжувати перебіг основного захворювання. Пізнавальними були також розбори клінічних випадків із практики доповідачів.

Антитромботична та upstream-терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь



Завідувач кафедри внутрішньої медицини З ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», д. мед. н., професор **Олексій Олександрович Ханюков** та завідувач відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор **Олег Сергійович Сичов** розповіли про аспекти застосування антитромботичної та upstream-терапії при веденні пацієнтів із фібриляцією



передсердь (ФП) згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020). ФП є потенційно небезпечною аритмією, її наявність підвищує ризик розвитку кардіоемболічних інсультів у п'ять разів, інфарктів міокарда (ІМ) та смерті – у два рази відповідно (Chen et al., 2013).

Професор Ханюков детально зупинився на рекомендації 2020 р. ESC спільно з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS) щодо ведення пацієнтів із ФП. У документі наголошено на важливості застосування простої схеми з надання найкращої медичної допомоги при ФП (Atrial fibrillation Better Care, ABC), що включає три основні елементи, як-от:

- А – антикоагулянтна терапія / профілактика інсульту;
- В – кращий контроль симптомів;
- С – оптимізація контролю серцево-судинних (СС) та інших коморбідних станів.

Щодо пункту В – найкращого контролю симптомів – спікер зупинився на деяких важливих аспектах контролю частоти скорочень шлуночків (ЧСС). Так, β-блокатори, дилтіазем або верапаміл рекомендовані як препарати 1-ї лінії для контролю ЧСС у хворих на ФП із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) $\geq 40\%$ (I, B). Бета-блокатори та/або дигоксин потрібно використовувати для контролю ЧСС у пацієнтів із ФП та ФВ ЛШ $< 40\%$ (I, B). Вагітним необхідно призначати селективні β-блокатори для контролю ЧСС при ФП (I, C).

З метою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень застосовують шкалу CHA₂-DS₂-VASc. Для визначення ризику великих кровотеч у пацієнтів із ФП, які приймають антикоагулянти, слугує шкала HAS-BLED.

Принципи антикоагулянтної терапії / профілактики інсульту відповідно до ESC/EACTS (2020) представлені на рисунку.

Контроль факторів ризику і супутніх патологій

Контроль факторів ризику й ефективне лікування коморбідних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії (АГ), є невід'ємною частиною терапії осіб із ФП, оскільки їхня наявність ускладнює перебіг ФП. Upstream-терапія (від англ. *upstream* – проти течії) – профілактика розвитку та рецидивування ФП шляхом призначення препаратів, дія яких спрямована на попередження або уповільнення ремоделювання міокарда внаслідок АГ, серцевої недостатності (СН), процесів запалення та фіброзу. Тобто це лікування проти перебігу захворювань, що спричиняють виникнення морфологічних і електрофізіологічних змін, які стають субстратом розвитку та прогресування ФП. З метою upstream-терапії зазвичай призначають блокатори активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як-то блокатори

рецепторів ангіотензину II (БРА) або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), статини та блокатори мінералокортикоїдних рецепторів.

Доповідач зазначив, що антигіпертензивну терапію слід починати із двох молекул у вигляді фіксованих комбінацій, таких як БРА або іАПФ + блокатор кальцієвих каналів (БМК) чи діуретик. Хворим на АГ 1-го ступеня із низьким ризиком та систолічним артеріальним тиском (САТ) < 150 мм рт.ст., пацієнтам віком > 80 років або тендітним хворим може бути рекомендовано монотерапію (Williams et al., 2018). Якщо початкове лікування неефективне, слід перейти на потрійну комбінацію в одній таблетці: іАПФ/БРА + БМК + діуретик (ESC/ESH, 2018).

Статини рекомендовані як препарати першого вибору в пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (I, A). З метою первинної (I, C) та вторинної (I, A) профілактики хворим із дуже високим ризиком рекомендоване зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та $> 50\%$ від початкового, а також цільовий рівень ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л.

Пацієнтам із СН зі зниженою ФВ, які залишаються симптомними незважаючи на лікування іАПФ або БРА (за непереносимості іАПФ) і β-блокаторами, рекомендоване призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів для зниження ризику госпіталізації із приводу СН і смерті (I, A).

Одним із яскравих представників БРА є валсартан, який знижує смертність внаслідок СН та ІМ на 33 та 25% відповідно, а також ризик розвитку цукрового діабету на 23% у пацієнтів з АГ та високим ризиком кардіальних подій (Julius et al., 2004; Heffer et al., 2003).

На вітчизняному ринку привертають увагу фіксовані комбінації з валсартаном виробництва фармацевтичної фірми «Дарниця» – **Тіара Дуо**® (валсартан + гідрохлортіазид) і **Тіара Тріо**® (валсартан + гідрохлортіазид + амлодіпін).

Кожен компонент препарату **Тіара Тріо**® знижує ризик інсульту та СС-ускладнень. Трикомпонентна комбінація на основі валсартану є універсальною для пацієнтів із супутньою патологією та сприяє кращому комплаєнсу (Мищенко та співавт., 2018).

У відкритому рандомізованому клінічному дослідженні порівнювали ефективність лікарського засобу **Тіара Тріо**® з оригінальним препаратом (Ко-Ексфорж) аналогічного складу у хворих на АГ 2-3-го ступеня. Досягнення цільового АТ спостерігалось у 81,4% осіб при використанні препарату **Тіара Тріо**® та 75,6% – контрольної групи. Побічні ефекти були відсутні в обох групах у 95,6% учасників (Дзяк та співавт., 2016).

Професор О.С. Сичов нагадав про результати дослідження 2018 р., проведене разом із колегами, в якому оцінювали ефективність та безпеку застосування препарату **Тіара Тріо**® у пацієнтів із порушеннями ритму та АГ. Автори дійшли висновків, що

зменшення числа аритмій на тлі приймання даного препарату зумовлене його впливом на САТ, діастолічний АТ (ДАТ), толерантність до фізичного навантаження та вегетативний баланс. Це підтверджує той факт, що комбінація із трьох препаратів має високу антигіпертензивну ефективність та чинить антиаритмічну дію.

Проблемні питання використання діуретиків у пацієнтів з АГ



У доповіді «Тримаємо баланс між ефективністю та безпекою: проблемні питання використання діуретиків у пацієнтів з артеріальною гіпертензією» висвітлено актуальні підходи до терапії кардіологічного пацієнта із супутньою патологією з погляду кардіолога та ревматолога.

Наукова співробітниця відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олена Олександрівна Матова навела клінічний випадок із власного практичного досвіду.

Пацієнт П., 51 рік. Звернувся до лікаря через неконтрольовану АГ та із підозрою на резистентну АГ (РАГ).

Скарги. АТ 140-150/100 мм рт.ст., іноді підвищення до 180/110 мм рт.ст., головний біль, задишка при фізичному навантаженні.

Анамнез захворювання. АТ уперше підвищився у 35 років. У 2018 р. встановлено діагноз гіпертонічної хвороби II ст., 2-го ст., СН I, ризик високий.

Супутня патологія. Ожиріння II ст., комбінована дисліпідемія, подагра.

Спадковість. У батька АГ, ішемічна хвороба серця, ІМ у віці 51 рік.

Шкідливі звички. Тютюнокуріння.

Лікування. На час огляду – бісопролол по 2,5 мг/добу, фіксована комбінація 160/10 мг/добу валсартану/амлодіпін, 0,2 мг/добу моксонідину, каптопрес при зростанні АТ, алопуринол, статини епізодично.

Лекторка звернула увагу, що приймання чотирьох класів антигіпертензивних препаратів, які не дають належного ефекту, наводять на думку про наявність у пацієнта РАГ.

Справжня РАГ має місце у 12-18% осіб з АГ, вторинна – у 6-9%. Найчастіше лікарі стикаються із псевдорезистентністю, до основних факторів якої належать неоптимальне лікування, відсутність комплаєнсу, АГ білого халата (Carey et al., 2018).

Лабораторні дані. Креатинін до лікування – 125 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації – 57 мл/хв/1,73 м², сечова кислота (СК) – 536 мкмоль/л. Через високий рівень СК можна зробити припущення про нерегулярне приймання пацієнтом алопуринолу.

Інструментальні обстеження. ЕхоКГ: концентрична гіпертрофія ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ – 128 г/м², відносна товщина стінки – 0,52. Гіпокінезії/дискінезії стінок ЛШ не виявлено, ФВ збережено (64%).

За рекомендаціями ESC/ESH (2018) щодо менеджменту пацієнтів з АГ, у разі неефективності подвійної фіксованої комбінації слід розглянути підвищення дози препарату.

Слід зауважити, що даний пацієнт вже приймає валсартан/амлодіпін в одній таблетці у дозі 160/10 мг/добу. Тож у такому випадку доцільно призначити потрійну фіксовану комбінацію (іАПФ/БРА + БМК + діуретик (або петльовий)).

Рекомендації. Застосування потрійної фіксованої комбінації як метод подолання резистентності до лікування:

- **Тіара Тріо**® (10 мг амлодіпін / 12,5 мг гідрохлортіазиду / 160 мг валсартану);
- Превентор (діюча речовина – розувастатин) у дозі 10 мг.

Результати лікування. При контрольному огляді через 2 місяці офісний АТ – 132/78, середньодобовий АТ – 124/76 мм рт.ст.

Олена Олександрівна зауважила, що препарат **Тіара Тріо**® було успішно застосовано для лікування пацієнтів з імовірною резистентною АГ після невдалої попередньої терапії. За оцінками, у 50% випадків вдалося нормалізувати як офісний, так і амбулаторний АТ: зниження офісного САТ/ДАТ на 30/21 мм рт.ст., денного САТ/ДАТ на 23/13 мм рт.ст. та нічного АТ/ДАТ на 25/14 мм рт.ст. відповідно.

Аспекти діагностики та контролю гіперурикемії



Старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Олена Олександрівна Гармій присвятила свій виступ

діагностиці та контролю гіперурикемії на прикладі пацієнта П. із попереднього клінічного кейса. Слід зазначити, що гіперурикемія – незалежний предиктор СС-смертності у хворих на АГ при рівні СК $> 5,6$ мг/дл (333 мкмоль/л) (Virdis et al., 2020).

Доповідачка доповнила анамнез хворого такими симптомами: маніфестація подагри у 45 років, повторний напад – у 47 років, протягом трьох років спостерігалось до трьох нападів на рік. Із цього приводу пацієнт приймає алопуринол у дозі 300 мг/добу епізодично впродовж двох років. У 2020 р. мали місце три напади подагри; рівень СК – 526 мкмоль/л.

У настанові Американської колегії ревматологів (ACR, 2020) із лікування подагри умовно рекомендовано заміну одного інгібітора ксантиноксидази на інший (замість додавання урикозуричного агента) за таких умов:

- високого рівня СК (> 357 мкмоль/л) на тлі застосування максимально переносимих доз інгібітора ксантиноксидази (800 мг/добу алопуринолу);
- частих загострень подагри (понад два на рік) чи персистентних підшкірних тофусів.

На основі цих рекомендацій пацієнту замінено алопуринол на фебуксостат (Ефстат) по 40 мг/добу з титруванням дози до 80 мг/добу. Через три місяці лікування рівень СК знизився до 345 мкмоль/л.

Антигіпертензивна терапія також була ефективною: через три місяці приймання препарату **Тіара Тріо**® офісний АТ пацієнта становив 132/78 мм рт.ст., середньодобовий АТ за даними амбулаторного моніторингу – 124/76 мм рт.ст.

Таким чином, наведений клінічний випадок є яскравим прикладом ефективності індивідуального підходу до ведення коморбідного пацієнта. Вагомим фактором успіху лікування є позитивний комплаєнс, що не в останню чергу зумовлений зменшенням кратності приймання ліків за рахунок препарату **Тіара Тріо**®.

Підготував **Денис Соколовський**

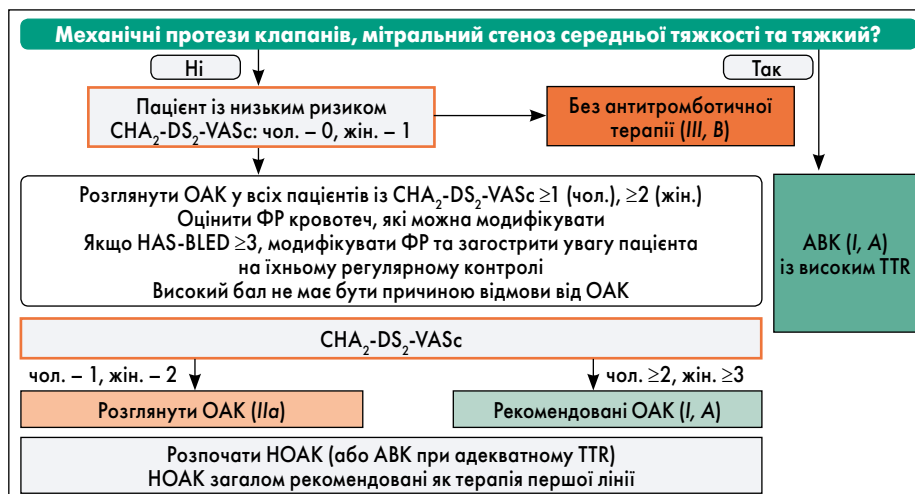


Рисунок. Тактика профілактики тромбоемболічних ускладнень при ФП
Примітки: ОАК – оральні антикоагулянти, НОАК – непрямі оральні антикоагулянти, АВК – антагоністи вітаміну К, ФР – фактори ризику, TTR – відсоток днів у терапевтичній вітні при прийманні непрямих антикоагулянтів (варфарину) при цільовому міжнародному нормалізованому відношенні 2,0-3,0.

МІЛДРОНАТ®

Meldonium

Стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність, кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи*

Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*

Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Мілдронат®.

Склад: діюча речовина: meldonium. **Лікарська форма.** Капсули тверді, розчин для ін'єкцій. **Код АТХ.** C01E B22. **Показання.** У комплексній терапії в наступних випадках: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I-III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Добова доза становить 500-1000 мг, можна застосовувати всю дозу за один прийом або розподілити її на 2 прийоми. Максимальна добова доза становить 1000 мг. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, головні болі, інфекції дихальних шляхів, диспепсія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Гріндекс», Латвія. Р. П. UA/3419/01/01 від 02.07.2020; Р. П. UA/3419/02/02 від 08.07.2020.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс» в Україні.



Представництво «АС «Гріндекс»:

03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3.

Телефон: (044) 498-42-32

E-mail: info@grindeks.ua

<https://www.grindeks.ua>

Grindex

©Grindeks, 2021

Менеджмент пацієнта з постковідним синдромом

Коронавірус SARS-CoV-2, який спричиняє захворювання COVID-19, потрапив у людську популяцію наприкінці 2019 р. Незважаючи на те, що асоціація цього збудника з людиною триває достатньо довго, SARS-CoV-2 ще не повністю адаптований до свого нового господаря та мутує. Сьогодні відомо близько 17 мутацій, із них вісім – у гені S-білка вірусу, у зв'язку з цим його поширення супроводжується різким зростанням кількості інфікованих. Така ситуація зумовлює збільшення частки госпіталізацій та смертей, а також створює нові виклики для лікарів як щодо лікування гострих форм COVID-19, так і його наслідків. Про особливості ураження серцево-судинної системи при COVID-19 та ведення пацієнтів із постковідним синдромом розповідає заслужена лікарка України, завідувачка кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, д. мед. н., професорка Марина Миколаївна Долженко.

Серцево-судинні захворювання та COVID-19

Окрім ураження легень, важливим аспектом коронавірусної хвороби є залучення інших органів та систем (Cascella et al., 2020). Полісимптомність ураження при COVID-19 включає тромбози, «ковідні пальці», інсульт, лихоманку, кашель, що призводить до задишки, а також слабкість, втрату смаку і запаху, головний біль, біль у горлі та м'язах, кон'юнктивіт, нежить, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, психічні розлади тощо.

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) під час пандемії COVID-19, ураження серця при інфікуванні SARS-CoV-2 має кілька патогенетичних механізмів. Воно проявляється прямою вірусною інвазією в міокард у вигляді міокардиту, а потім розвитку серцевої недостатності (СН) та аритмії, впливом через ендотелій (як-то ураження атеросклерозу з подальшим відривом тромбу, тобто інфаркт міокарда І типу), а також виникненням мікроциркуляторної дисфункції та стенокардії, що може призвести до інфаркту міокарда ІІ типу. Серед коморбідних станів, які погіршують перебіг COVID-19, слід відзначити хронічні захворювання легень, СН, стан після аортокоронарного шунтування, імунodefіцитні стани, артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС), цереброваскулярну патологію, цукровий діабет (ЦД), ожиріння (ESC/ACC/AHA/CDC, 2020).

За даними 44 672 пацієнтів із підтвердженням COVID-19, загальний рівень смертності (2,3%) підвищується при супутніх хворобах. Зокрема, у разі онкологічних патологій в анамнезі ймовірність летальних випадків підвищується на 5,6%, з АГ – на 6%, із хронічними респіраторними захворюваннями – на 6,3%, із ЦД – на 7,3%, ССЗ – на 10,5% (Sisniegues et al., 2020).

Сьогодні відомо, що патобіологія коронавірусної інфекції включає зв'язування SARS-CoV-2 із рецепторами ангіотензинперетворювального фермента 2-го типу (АПФ2) – хазіяна для забезпечення проникнення до клітин. АПФ2, що експресується у легенях, серці та судинах, є ключовою ланкою ренін-ангіотензинової системи (РАС), яка відіграє важливу роль у патофізіології ССЗ.

ССЗ можуть бути первинним явищем при COVID-19, але також і вторинними відносно гострого ушкодження легень, що є потенційно обтяжливим в осіб із вже наявною СН. Цитокиновий шторм, що виникає через дисбаланс активації Т-клітин із порушенням регуляції вивільнення інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-17 та інших цитокінів, може спричинити появу ССЗ при COVID-19. Активізація імунної системи зі змінами імунного метаболізму здатна призводити до нестабільності атеросклерозу, що зумовлює виникнення гострих коронарних подій.

Клінічний випадок

День перший. До сімейного лікаря звернувся пацієнт Н., 41 рік. Скарги на головний біль, $\uparrow$ t до 37,6 °C, слабкість, пирхота в горлі, нежить, неприємні відчуття у ділянці серця та перебої у роботі.

При огляді: шкірні покриви вологі, t=37,2 °C, збільшення мигдаликів, гіперемія дужок зіву, артеріальний тиск (АТ) – 160/100 мм рт. ст., тони серця звичні, аритмічні (поодинокі екстрасистолія), частота серцевих скорочень (ЧСС) – 84 уд./хв, у легенях – везикулярне дихання, хрипів немає, живіт без особливостей, симптом поколювання негативний, набряки відсутні.

Анамнез хвороби: погіршення самопочуття пацієнт відчув зранку у вигляді слабкості, на роботі стан погіршився, – з'явилася пирхота у горлі, $\uparrow$ t тіла. Явних контактів із хворими на коронавірусну інфекцію не мав, проте щоденно користується громадським транспортом. Із приводу підвищеного АТ – скаржитися на періодичний головний біль, проте ніколи не обстежувався. Має обтяжений анамнез гіпертонічної хвороби з боку матері.

Попередній діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція. **Дообстеження:** ПЛП-тест на SARS-CoV-2, електрокардіограма, моніторинг АТ у домашніх умовах, домовленість щодо контактування з лікарем за допомогою телефону.

На електрокардіограмі: ритм синусовий, нерегулярний, ЧСС – 86 уд./хв, нормальне положення електричної осі серця, поодинокі шлуночкові екстрасистолі.

Рекомендовано: напівліжковий режим, повноцінне харчування, збагачене вітамінами та мікроелементами з обмеженням солі, споживання рідини, зокрема лужної, до 2-3 л/добу, полоскання горла.

ВООЗ не рекомендує використання гідроксихлорохіну та/або азитроміцину в пацієнтів із фібриляцією передсердь через часте виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует».

День другий. Стан хворого стабільний: скарги на слабкість, $\uparrow$ t до 37,6 °C, часткове порушення нюху, АТ – 135/90-140/100 мм рт. ст.

День третій. Стан стабільний: турбують слабкість, $\uparrow$ t до 37,4 °C, інтенсивний головний біль. Результат ПЛП-тесту на SARS-CoV-2 позитивний. Контакткування з лікарем за допомогою телефону.

Діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19), артеріальна гіпертензія І стадії, І-го ступеня, шлуночкова екстрасистолія за В. Lowen і М. Wolf – І, СН – І.



У зазначеного хворого COVID-19 має легкий перебіг. Відповідно до вітчизняного стандарту 2 «Амбулаторно-поліклінічна допомога пацієнтам із підозрою на COVID-19», хворі можуть отримувати амбулаторну допомогу за відсутності тяжкої хронічної патології легень та ССЗ, ниркової недостатності, імуносупресивних станів, тяжких алергічних захворювань/станів, автоімунних хвороб тощо. На етапі важкого перебігу хвороби в амбулаторних пацієнтів сімейний лікар має викликати швидку допомогу. За наявності АГ пацієнтам рекомендовано контролювати АТ та лікуватися за допомогою п'ятьох класів препаратів (ESC, 2018). У разі гіпотензії та гострого ураження нирок слід проводити моніторинг аритмій та гіпокаліємії; госпіталізацію здійснюють за потреби (ESC, 2020).

День шостий. Контакткування з лікарем за допомогою телефону. Скарги на погіршення самопочуття: з'явилися сухий кашель, задишка, посилилася слабкість, t=38,5 °C, АТ – 120/80-130-85 мм рт. ст., SpO₂-95-96%.

Рекомендовано: проведення комп'ютерної томографії (КТ) органів грудної порожнини, взяття загального аналізу крові й аналізу крові на D-димер, С-реактивний протеїн та прокальцитонін.

День сьомий. Стан стабільний: продовжують турбувати сухий кашель та задишка, посилилися слабкість, пітливість, t=37,8 °C, АТ – 120/80-130-85 мм рт. ст., SpO₂-95-96%. Візит до лабораторії.

День восьмий. Загальний аналіз крові: еритроцити – 4,84x10¹², гемоглобін – 146 г/л, лейкоцити – 7,64x10⁹, нейтрофіли – 68,8%, лімфоцити – 25%, моноцити – 2%, еозинофіли – 3,2%, базофіли – 1%. Швидкість осідання еритроцитів – 96 мм/год, D-димер – 780 нг/мл, С-реактивний протеїн – 10 мг/л.

День дев'ятий. КТ-ознаки двобічної полісегментарної пневмонії, уражено 10-15%.

Дні десятий-дванадцятий. Стан задовільний, продовжує турбувати сухий кашель, який поступово зменшується, є задишка, слабкість, пітливість, t=37,5 °C, АТ – 120/80-130-80 мм рт. ст.

День тринадцятий. Увечері t=37,5 °C, значна слабкість. Візит до лікаря. При огляді – позитивна динаміка: t=37,3 °C, шкірні покриви вологі, лімфатичні вузли не збільшені, у легенях жорстке дихання, хрипів немає, тони серця звичні, ритмічні, ЧСС – 72 уд./хв, АТ – 120/80 мм рт. ст. Повторний ПЛР-тест – негативний.

Рекомендовано: продовжити лікування, провести дообстеження із приводу АГ та аритмії.

Постковідний синдром чи тривалий COVID?

За дефініцією д. мед. н., професора О.Л. Кухарчука, постковідний синдром – це патологічний стан після перенесеного гострого COVID-19, при якому SARS-CoV-2 в організмі хворого вже немає, але сукупність завданих ним уражень органів і систем чинить значний негативний вплив на здоров'я людини, що розтягнуто в часі через порушення репаративної регенерації. Тривалий COVID (з англ. – long COVID) – хронічна інфекція, яка протікає з ремісіями, переможеними із загостреннями, і відрізняється від постковідного синдрому збереженням нового коронавірусу в організмі хворого після гострого періоду COVID-19. Встановлено, що 18% хворих лихоманило після «одужання» (у даному випадку так званім одужанням вважався вихід пацієнта на роботу) протягом трьох місяців, а 28% втратили короткострокову або навіть довгострокову пам'ять.

У 4% пацієнтів із тривалим COVID хвороба має чітко виражену циклічність: періоди загострення змінюються періодами абсолютної ремісії. Найчастіше спостерігаються слабкість – стареча немічність, скарги на «туман у голові», який пацієнти розшифровують як дику плутанину свідомості, що не дозволяє ні мислити логічно, ні вчиняти будь-які цілеспрямовані дії. У 20% хворих загострюються наявні у минулому алергічні реакції, що більше не купіруються звичними антигістамінними препаратами, а також з'являються нові, яких раніше не було. У частки пацієнтів зникають зір і слух, багато хто втрачає потяг до протилежної статі. На постійний головний біль скаржаться 87% хворих (ВООЗ, 2021).

Згідно з настановою Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення надання медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020), COVID-19 рекомендовано розділяти за терміном перебігу:

1. Гостра інфекція COVID-19: ознаки та симптоми до 4 тижнів.
2. Симптомний COVID-19, що триває: ознаки та симптоми 4-12 тижнів.
3. Постковідний синдром: ознаки та симптоми, які виникають під час чи після інфекції. Триває понад 12 тижнів і не пояснюється альтернативним діагнозом, проявляється кластером симптомів, які коливаються та змінюються з часом, зачіпають усі органи й системи. Постковідний синдром може бути встановлений також у термін до 12 тижнів за відсутності альтернативного діагнозу.

До групи ризику розвитку постковідного синдрому входять особи віком >50 років, пацієнти після тяжких форм COVID-19, із супутнім ЦД, ожирінням, ССЗ та інсультом в анамнезі. Можливими



М.М. Долженко

причинами виникнення постковідного синдрому є наслідки ураження міокарда у гострій інфекційній фазі, маніфестації персистувального гіперзапального стану, вірусна активність, що триває (персистенція у резервуарах носія), неадекватна відповідь АТ. Своєю чергою чинниками, що спричиняють розвиток постковідного синдрому, є низька фізична активність до хвороби, коморбідності пре-COVID-19, а також психологічні фактори (внаслідок тривалого чи важкого перебігу патології або змін життя в умовах пандемії).

Щодо клінічного стану постковідного хворого, найчастіше відзначають задишку, слабкість, кашель, артралгію, біль за грудиною. Також можливі порушення когнітивних функцій, депресія, міалгія, головний біль, гарячка, відчуття серцебиття.

Серед тяжких проявів, що зустрічаються рідше, варто зазначити кардіоваскулярні (як-то міокардит, дисфункція лівого шлуночка), респіраторні (порушення функції легень), ниркові (гостре пошкодження нирок), дерматологічні (приміром, висипка, алопеція), неврологічні (порушення нюху та смаку, сну й пам'яті), а також психіатричні, серед яких депресія, тривожність, зміни настрою (CDC, 2020).

Відповідно до рекомендацій NICE щодо маршруту хворого із постковідним синдромом, рекомендований огляд лікаря через шість тижнів. На первинній ланці, за підвищення АТ і температури тіла, доцільно здійснити наступні клінічні та загальні обстеження: загальний аналіз крові, аналіз крові на D-димер, натрійуретичний пептид, визначити фракцію викиду, протромбіновий індекс. Призначають переважно симптоматичне лікування, психологічне тестування та пояснюють необхідність самоконтролю. Що стосується самоконтролю, хворому потрібно рекомендувати здійснювати добу пульсометрію, приділяти належну увагу загальному здоров'ю та відпочинку із поступовим збільшенням фізичних навантажень.

Застосування препарату Мілдронат® у пацієнтів із ССЗ та інфекцією COVID-19

При тривалій інфекції можливе пошкодження міокарда, як-то інфаркт міокарда, мікроінфаркт, фіброз шлуночків та фіброз передсердь. Наслідками можуть бути ішемічна й неішемічна кардіоміопатія, субклінічні систолічні/діастолічні аномалії, ризик раптової серцево-судинної смерті, фібриляція передсердь.

Відповідно до результатів відкритого пост-реєстраційного дослідження, у пацієнтів із ССЗ та інфекцією COVID-19, яка ускладнена пневмонією, доцільним є застосування мельдонію (препарату Мілдронат®), який був створений для пацієнтів із астенією з метою підвищення енергетичності організму. У дослідження було включено 78 пацієнтів (59 – група Мілдронату, 18 – група контролю, вік – 62-80 та 60-74 роки відповідно), що були зіставними щодо ССЗ (як-то захворювання серця, постінфарктний кардіосклероз, фібриляція передсердь, набута вада аортального клапана, ішемічна кардіоміопатія).

Було продемонстровано, що Мілдронат® приводить до зменшення тривалості госпіталізації у пацієнтів із ССЗ та інфекцією COVID-19, ускладненою пневмонією (11,2 доби у групі Мілдронату та 16,2 доби у групі контролю). Крім того, Мілдронат® сприяє зниженню маркера запалення та тромботичних ускладнень в осіб із ССЗ та інфекцією COVID-19, що ускладнена пневмонією (С-реактивного протеїну та D-димеру). Відповідно до європейського опитувальника з оцінки якості життя (EQ-5D), динаміка була кращою у групі Мілдронату. При цьому спостерігалось покращення загального стану пацієнтів на тлі його застосування за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), клінічного стану осіб із хронічною СН за шкалою оцінки клінічного стану (ШОКС), а також мала місце позитивна динаміка виразності астенії за шкалою MFI-20, що є одним із основних симптомів постковідного синдрому (Вергткін, 2020).

Мілдронат® застосовують у дозі 1 г/добу внутрішньовенно протягом всього періоду госпіталізації з переходом після виписки на пероральне приймання 500 мг двічі на добу протягом двох тижнів.

Таким чином, Мілдронат® у пацієнтів із ССЗ та інфекцією COVID-19, що ускладнена пневмонією, сприяє:

- скороченню тривалості госпіталізації;
- зниженню маркера запалення та тромботичних ускладнень;
- поліпшенню якості життя пацієнтів;
- підвищенню задовільності станом здоров'я;
- покращенню клінічного стану;
- зниженню виразності астенії.

Підготувала **Олександра Демецька**

РАЄНОМ

івабрадин

КЕРУВАННЯ ПУЛЬСОМ

Впевненість у контролі ЧСС
при стабільній стенокардії та ХСН

- СКОРОЧУЄ КІЛЬКІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ НА 36%¹**
- ЗНИЖУЄ ЧАСТОТУ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ НА 30%¹**
- ЗНИЖУЄ РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ НА 24%¹**

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раєном
Склад: діюча речовина: івабрадин (у формі івабрадину гідроброміду). 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг або 7,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01E B17. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Раєном показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 ударів на хвилину (уд/хв). Препарат слід призначати: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β -блокаторів; або у комбінації з β -блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β -блокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥ 70 уд/хв. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин; частота серцевих скорочень у стані спокою < 70 уд/хв до початку лікування; кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда; тяжка артеріальна гіпотензія ($< 90/50$ мм рт. ст.); тяжка печінкова недостатність; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; нестабільна або гостра серцева недостатність; залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму); нестабільна стенокардія; АВ-блокада III ступеня; комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати — похідні азолу (кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазадон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»); одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів СУР3A4 помірної дії, що мають властивості знижувати; період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину — зорові феномени (фосфени) та брадикардія є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину. Раєном призначають дорослим. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/17512/01/01(02) від 16.08.2019. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1820 від 16.08.2019.

GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50, 389-39-51, тел./факс: 389-39-52.
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Ефективність комбінації	
розувастатину та езетимібу	
в пацієнтів із гіперхолестеринемією	16
Перспективи та можливості	
сучасної аритмології в Україні	20
Взаємозамінність	
Клівасу та Крестору:	
доведена біоеквівалентність препаратів	
І.А. Зупанець, Н.П. Безугла, О.О. Тарасенко	31
Валсартан – 25 років	
в арсеналі лікування пацієнтів	
із серцево-судинною патологією	
Г.Д. Радченко.	32
Стратегія ведення пацієнтів	
із гострим коронарним синдромом	
без елевації сегмента ST.	34
Складні аспекти	
електрокардіографічної діагностики	
та лікування фібриляції передсердь	35
Порівняння ефекту	
клопідогрелю та тікагрелору	
в пацієнтів зі стабільною	
ішемічною хворобою серця	
після черезшкірного	
коронарного втручання.	36
Лікування пацієнтів	
із відкритим овальним вікном	
та профілактика вторинних інсультів	37
Помилки ведення пацієнтів	
з атріовентрикулярними блокадами	
С.М. Стаднік.	40
Роль і місце статинів	
у сучасній профілактиці	
та лікуванні серцево-судинних захворювань.	42
Псевдокоронарні зміни	
на ЕКГ при окремих хворобах	
серця та судин:	
звертаємося до підручника	44
Добове моніторування	
артеріального тиску:	
практичні аспекти	
та клінічне значення.	51

Патофізіологія, діагностика та лікування артеріального й венозного тромбозу при COVID-19

Тяжкий гострий респіраторний синдром, викликаний вірусом SARS-CoV-2, асоційований із тромботичними ускладненнями артерій та вен. Тромбоемболічні події включають інфаркт міокарда (ІМ), ішемічний інсульт і венозну тромбоемболію (ВТЕ). Нещодавно у виданні JAMA Insights Американської медичної асоціації (АМА) було розміщено матеріал G. Piazza та D.A. Morrow щодо патогенезу, діагностики та лікування тромбозу в пацієнтів із коронавірусною хворобою. Пропонуємо до вашої уваги огляд даної статті.

Тромботичні ускладнення COVID-19

За даними американського реєстру осіб із коронавірусною хворобою за 2019 р., тромботичні ускладнення спостерігалися у 2,6% з 229 госпіталізованих пацієнтів із легкими та помірними формами захворювання, а також у 35,3% зі 170 тих, що відносяться до категорії тяжкохворих (Piazza et al., 2020). Ризик розвитку тромбоемболії у негоспіталізованих пацієнтів, інфікованих коронавірусом, невідомий. Знайдені під час автопсії численні кров'яні згустки в легенях, серці та нирках дозволяють припустити, що тромбоутворення може зумовлювати розвиток дисфункції цих органів при тяжкій формі COVID-19 (Fox et al., 2020).

Особливості тромбоемболії у хворих на COVID-19

Незважаючи на те що патофізіологічні особливості перебігу інфекційного процесу вивчені не до кінця, в осіб із коронавірусною хворобою виявлені протромботичні аномалії. Під час аналізу 19 історій хвороби тяжких пацієнтів із COVID-19 у лікарні Тунцзи в Ухані (Китай) було виявлене підвищення рівня таких маркерів гіперкоагуляції, як D-димер, фактор зсідання крові VIII у 100% осіб та фібриноген — у 74%. Антифосфоліпідні антитіла спостерігалися у 53% хворих, а зниження рівня протеїнів C/S та анти-тромбіну — у всіх досліджуваних. Порушення зсідання крові асоційовані з інсультом, периферичною артеріальною ішемією та ВТЕ (Zhang et al., 2020).

Дослідження 115 пацієнтів із COVID-19, серед яких 71 — з легким і 44 — тяжким ступенем перебігу захворювання, документально підтвердило наявність РНК SARS-CoV-2 у тромбоцитах і високий рівень асоційованих із ними цитокінів. Агрегація тромбоцитів відбувалася при нижчих, ніж очікувалося, концентраціях тромбіну (Zaid, 2020).

Результати гістопатологічних досліджень 38 автопсій хворих, що померли через ускладнення коронавірусної хвороби, продемонстрували мікросудинні тромби, численні нейтрофільні позаклітинні пастки — нетози (запрограмована загибель нейтрофілів, яка характеризується викиданням ниток переважно з ДНК) і нейтрофільно-тромбоцитарні агрегати. Аналізи *in vitro*, виконані на зразках периферичної крові у трьох пацієнтів із COVID-19, документально підтвердили надлишкову активацію тромбоцитів і нейтрофілів, що характеризувалася дегрануляцією, інтегральною активацією глікопротеїну P_{1b}/P_{1a} та імунофлюоресценцією порівняно зі зразками п'ятьох здорових суб'єктів контрольної групи (Nicolai, 2020).

Також коронавірусна інфекція має низку гістопатологічних відмінностей порівняно з іншими респіраторними вірусами: пряму вірусну інфекцію ендотеліальних клітин із щільною периваскулярною Т-клітинною інфільтрацією, аберантну активацію макрофагів, загибель ендотеліальних і запальних клітин, тромботичну мікроангіопатію та ангіогенез (Ackermann, 2020).

COVID-19-асоційована тромбоемболія має певні особливості порівняно з обтурацією тромбом іншої етіології:

- є більш тромбоцитозалежною;
- пов'язана з вірусопосередкованим запаленням ендотелію;
- наявна виражена гіперкоагуляція (підвищені концентрації коагуляційних факторів, набутих антифосфоліпідних антитіл, знижені рівні ендогенних антикоагулянтних білків).

Тяжке системне запалення та респіраторні порушення у пацієнтів із COVID-19 пов'язані з вищою поширеністю тромботичних ускладнень. Серед 388 осіб, госпіталізованих із коронавірусною хворобою (16% у критичному стані), незважаючи на проведення тромбопрофілактики із застосуванням низькомолекулярного гепарину (НМГ) у всіх пацієнтів реанімаційного відділення та у 75% — загальної терапії, симптоматична ВТЕ виникала у 4,4%, ішемічний інсульт — у 2,5%, ІМ — у 1,1% (Lodigiani, 2020).

Проте на сьогодні досі неясно, наскільки вірусна SARS-CoV-2-асоційована пневмонія підвищує ризик розвитку тромбоемболії.

Ще одне цікаве дослідження було проведене у Великій Британії, в якому аналізували історії хвороб двох груп пацієнтів:

- перша — хворі на COVID-19 (n=1877);
- друга — особи із патологіями, не пов'язаними з COVID-19 (n=18 159).

Після аналізу вчені не виявили відмінностей щодо показників госпітальної ВТЕ: 4,8/1000 vs 3,1/1000; відношення шансів (ВШ) — 1,6; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77-3,1. Високий рівень ВТЕ при COVID-19 може бути менш специфічним для вірусу та зумовленим загальною тяжкістю захворювання і його ускладненнями (Roberts, 2020).

Профілактика тромбоемболії у хворих на COVID-19

На даний час проводяться багатоетапні випробування заходів із профілактики тромботичних ускладнень, спричинених COVID-19. Однак поточні клінічні рекомендації базуються на попередніх дослідженнях із профілактики ВТЕ при гострих захворюваннях, не пов'язаних із COVID-19. До завершення випробувань, що тривають, настанови стосовно COVID-19 спираються на рекомендації для інших груп (популяцій) хворих (таблиця).

Залишається неясним, чи оптимальні ці рекомендації для тромбозу, пов'язаного із COVID-19. Відповідно до настанов Американського коледжу торакальних лікарів (ACCP), слід проводити профілактику за допомогою НМГ або фондапаринуксу замість нефракційного гепарину чи ПОАК для всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 за відсутності протипоказань, таких як активна кровотеча (Moogers, 2020).

Одноразові ін'єкції НМГ (40 мг) і фондапаринуксу (2,5 мг) є доцільнішими, ніж застосування нефракціонованого

гепарину (2-3 рази на день) через можливу взаємодію препарату із протівірусними препаратами. Хоча були запропоновані подвійні або терапевтичні дози НМГ з огляду на високу частоту ВТЕ, ACCP рекомендує використовувати НМГ у стандартному дозуванні в тяжкохворих на COVID-19 (Moogers, 2020).

У настановах Міжнародного товариства із тромбозу і гемостазу (ISTH) зазначено, що напівтерапевтичну дозу НМГ (1 мг/кг на день) можна розглядати для профілактики у пацієнтів із COVID-19 групи високого ризику. В осіб із ожирінням дозування слід збільшити на 50%. Проте чіткіших рекомендацій щодо оптимальної тромбопрофілактики досі не надано (Spyropoulos, 2020).

У клінічних дослідженнях проводять аналіз ефективності антитромботичних засобів у стандартних терапевтичних дозах у межах профілактики для осіб із COVID-19 групи високого ризику. Хоча патофізіологія тромбоемболії при коронавірусній хворобі пов'язана з гіперреактивністю тромбоцитів, оцінка антитромбоцитарного лікування для профілактики триває. Ризик розвитку тромбоемболії у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 групи високого ризику зберігається й після виписки.

Однак слід зауважити, що ACCP не рекомендує проводити тромбопрофілактику після виписки (Moogers, 2020). На противагу, ISTH вважає за доцільне виконувати тромбопрофілактику після виписки за допомогою НМГ або ПОАК у всіх стаціонарних пацієнтів зі значною імовірністю розвитку COVID-19 та низьким ризиком кровотечі.

Фактори високого ризику тромботичних ускладнень в осіб із COVID-19 (Spyropoulos, 2020):

- вік >65 років;
- супутні, зокрема, онкологічні захворювання;
- попереднє ВТЕ в анамнезі;
- тромбофілія;
- малорухомий спосіб життя;
- підвищений D-димер (більш ніж удвічі за верхню межу норми).

ISTH пропонує тривалість тромбопрофілактики після виписки від 14 до 30 днів, хоча оптимальна лишається неясною. Профілактику тромбоемболії у хворих, які не потребують госпіталізації, на даний час не рекомендовано. За діагностики таких ускладнень, як тромбоемболія легеневої артерії та ІМ слід використовувати методи лікування, доцільні для пацієнтів без COVID-19.

З огляду на відсутність доказів користі, спостереження за допомогою ультразвуку для ВТЕ не рекомендовані (Moogers, 2020; Spyropoulos, 2020).

Лікування тромботичних ускладнень у хворих на COVID-19

Пацієнтів із діагнозом COVID-19, що мають артеріальний або венозний тромбоз, слід лікувати відповідно до чинних настанов. При цьому необхідно враховувати практичні переваги НМГ у стаціонарних умовах і ПОАК — в амбулаторних (Spyropoulos, 2020).

На сьогодні ані ISTH, ані ACCP не рекомендують вимірювати D-димер для скринінгу на ВТЕ або визначення інтенсивності профілактики чи лікування (Moogers, 2020; Spyropoulos, 2020).

Висновки

Артеріальний і венозний тромбоз часто зустрічаються у хворих на коронавірусну інфекцію, особливо у тяжкому стані. Проведення тромбопрофілактики потрібно розглядати для всіх госпіталізованих осіб із COVID-19 за відсутності протипоказань. Поточні дослідження дозволяють визначити оптимальні схеми профілактики тромботичних ускладнень у SARS-CoV-2-інфікованих хворих у відділенні інтенсивної терапії, при виписці зі стаціонара, а також у негоспіталізованих пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку тромбозу.

Підготував **Денис Соколовський**



3 M I C T

РЕВМАТОЛОГІЯ

Місце оригінального етанерцепту

в лікуванні

ревматичних захворювань.....23

Рекомендації

з репродуктивного здоров'я

в осіб із ревматичними патологіями

та захворюваннями

опорно-рухового апарату. 26

Піаскледин:

нові концепції лікування	
остеоартриту	38

Неспецифічний біль у спині:

комплексний підхід до терапії 48

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Контроль коморбідних патологій

у пацієнтів із фібриляцією передсердь 3

Менеджмент пацієнта

з постковідним синдромом 5

Патофізіологія, діагностика

та лікування артеріального	
й венозного тромбозу	
при COVID-19	7

Вивчення довгострокової

серцево-судинної безпеки

фебуксостату порівняно

з алопуринолом

у пацієнтів із подагрою:

дослідження FAST 10

Брадикініновий шторм

як один з аспектів

патогенезу COVID-19 19

Кардіометаболічний пацієнт

у період пандемії COVID-19 25

Ішемічна хвороба серця

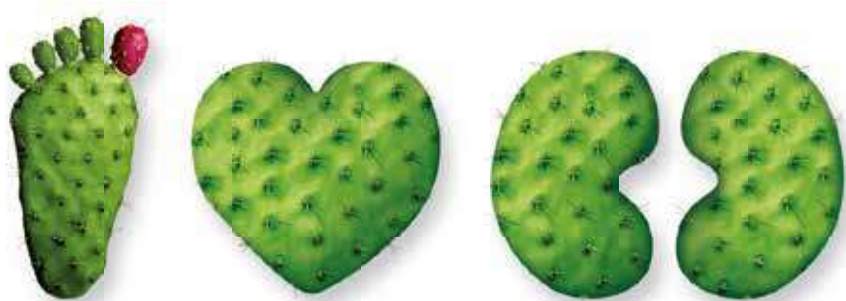
та алкоголь:	
дві сторони однієї медалі	
Г.В. Мостбауер.....	52

Профілактика, діагностика

та лікування	
венозного тромбоемболізму	
в пацієнтів із COVID-19	56



Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

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



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

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрю були загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, висипання та набряки. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

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

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

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

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

UA_Adn_12_2020_V1_Press. Затверджено до друку: 11.09.2020.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Вивчення довгострокової серцево-судинної безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом у пацієнтів із подагрою: дослідження FAST

Подагра – це порушення обміну речовин, за якого тривале підвищення рівня уратів у сироватці крові може призвести до відкладання кристалів урату натрію, утворення тофусів, розвитку хронічного запального артриту, сечокам'яної хвороби та нефропатії. Також імовірні повторні спалахи гострого артриту й бурситу. Подагра часто асоційована з супутніми захворюваннями, такими як хронічна хвороба нирок, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні (СС) патології, а також зі збільшенням смертності серед пацієнтів. Фебуксостат та алопуринол – уратознижувальні препарати, що застосовують для лікування хворих на подагру. Торік I.S. Mackenzie et al. провели дослідження з метою аналізу СС-безпеки фебуксостату порівняно з алопуринолом при лікуванні осіб із подагрою. Результати дослідження свідчать про те, що фебуксостат є не гіршим за алопуринол щодо первинної кінцевої СС-точки, та його тривале застосування не пов'язане з підвищеним ризиком серйозних побічних явищ або смерті порівняно з алопуринолом. Отримані результати доступні за посиланням [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0).

На додаток до зменшення кількості та інтенсивності загострень за допомогою протизапальних засобів, лікування пацієнтів із подагрою потребує тривалого часу. Уратознижувальна терапія (УЗТ) передбачає стійке зменшення вмісту сироваткових уратів нижче за поріг кристалізації з метою розчинення та запобігання подальшому відкладанню кристалів, повторним спалахам подагри і прогресивному ураженню суглобів.

Найбільш широко використовуваними препаратами для УЗТ є інгібітори ксантиноксидази фебуксостат та алопуринол. Профілактику загострень подагри рекомендовано проводити при ініціюванні УЗТ або після збільшення дози інгібітора ксантиноксидази, зазвичай на період до шести місяців (Hui et al., 2017).

Фебуксостат був ліцензований після отримання результатів 6-місячного рандомізованого контрольованого дослідження CONFIRMS, в якому його порівнювали з алопуринолом у 2269 учасників (Becker et al., 2010). При застосуванні обох препаратів спостерігалися зівставна частота (0,4%) СС-подій та відсутність пов'язаних із ними летальних випадків у пацієнтів групи фебуксостату. Однак через стурбованість із приводу можливого підвищеного СС-ризiku при лікуванні фебуксостатом Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) вказало на доцільність проведення післяреєстраційного дослідження для оцінки СС-ефектів фебуксостату порівняно зі стандартною УЗТ алопуринолом у пацієнтів із подагрою.

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та когорта учасників

I.S. Mackenzie et al. (2020) провели проспективне рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження FAST зі сліпими кінцевими точками при залученні пацієнтів із подагрою, що проходили спостереження у 18 регіональних центрах Великої Британії (Шотландія та Англія), Данії та Швеції (MacDonald et al., 2014). Із грудня 2011 по жовтень 2017 рр. 6603 хворих дали письмову інформовану згоду на участь та були оцінені на відповідність критеріям включення.

Як наслідок, 6128 пацієнтів випадковим чином розподілили (1:1) для отримання фебуксостату (n=3063) або алопуринолу (n=3065). Хворі припинили призначене лікування наприкінці грудня 2019 р.; дослідження завершилося у серпні 2020 р. після остаточного аналізу кінцевих точок.

У дослідження увійшли пацієнти ≥ 60 років, що страждали на подагру (85,3% чоловіків та 14,7% жінок), на думку лікаря-практика потребували застосування УЗТ, а також ті, що мали принаймні один додатковий фактор

СС-ризiku та вже отримували терапію алопуринолом (Taylor et al., 2015). СС-патології в анамнезі, як-от інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА), гострий коронарний синдром (ГКС), коронарна реваскуляризація, стенокардія або серцева недостатність (СН), мали 33,4% осіб, цукровий діабет – 22,5%. Не були включені хворі на безсимптомну гіперурикемію, особи з ІМ або інсультом в анамнезі за попередні шість місяців та із застійною серцевою недостатністю функціонального класу III або IV

за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) чи тяжкою нирковою недостатністю.

На момент скринінгу 58,6% пацієнтів приймали статини, 35,4% – антиагреганти (зокрема 29,8% – ацетилсаліцилову кислоту), 40,3% – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту.

Терапевтичні заходи

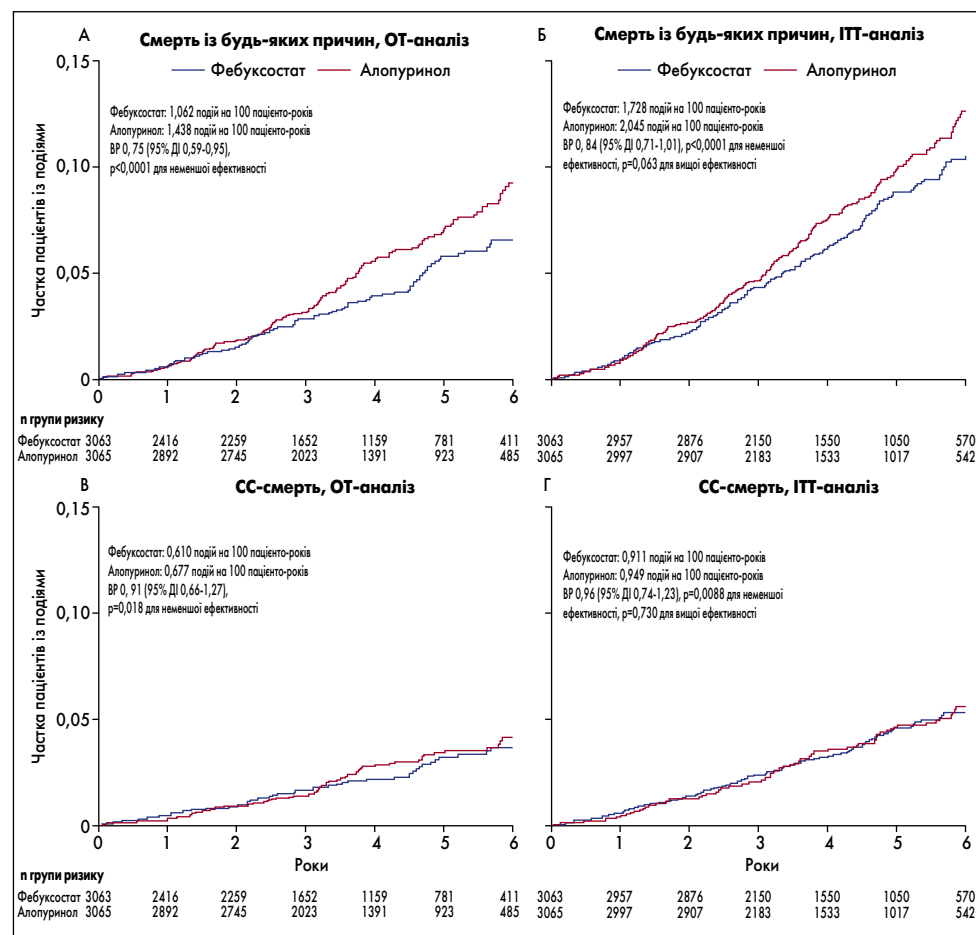
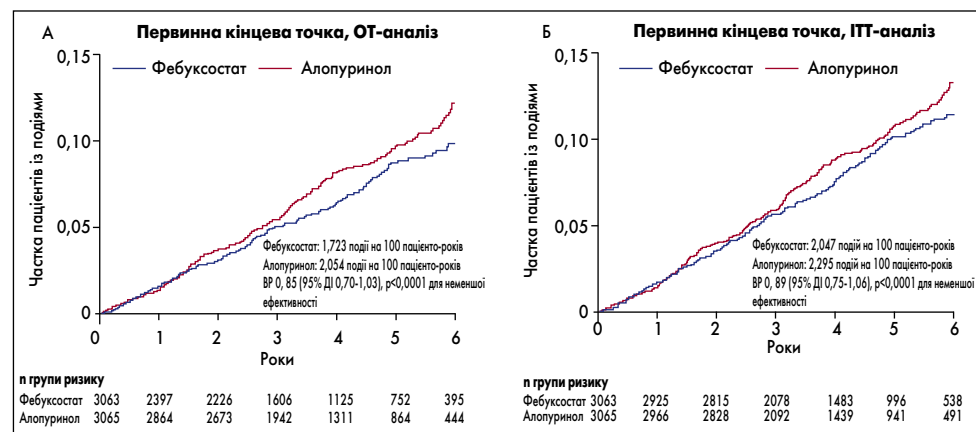
Хворі групи фебуксостату приймали препарат у пероральній формі по 80 мг/добу протягом перших двох тижнів після рандомізації. Через два тижні було виміряно сироватковий рівень уратів; якщо не вдавалося досягти цільових показників, встановлених Європейською антиревматичною лігою (EULAR), дозу збільшували до 120 мг/добу. Пацієнти групи алопуринолу отримували препарат у таблетованій формі по 100 або 300 мг у дозі, визначеній до рандомізації. Учасники обох груп пройшли період вимивання тривалістю 7-21 день перед початком досліджуваної терапії.

Під час скринінгового візиту у хворих вимірювали концентрацію уратів у сироватці крові. Якщо перед включенням у дослідження в пацієнтів при прийманні алопуринолу показник не відповідав цільовому згідно зі встановленим EULAR $< 0,0357$ ммоль/л (< 6 мг/дл), дозу збільшували на 100 мг/добу кожні два тижні до досягнення цільового рівня уратів або максимальної дозволеної (900 мг/добу) чи переносимої дози (Richette et al., 2012).

Пацієнти могли продовжувати спостереження, навіть якщо цільової концентрації уратів не було досягнуто після максимального збільшення дозування. Лікар мав право зменшити або збільшити добову дозу фебуксостату чи алопуринолу в межах граничних добових дозувань залежно від клінічних умов (проблеми з переносимістю, неадекватний контроль рівня уратів тощо). Крім того, після рандомізованого розподілу на групи всім пацієнтам запропонували пройти 6-місячну профілактику нападів подагри за допомогою колхіцину (0,5 мг 1-2 рази на день), альтернативний варіант – нестероїдні протизапальні засоби (напроксен, диклофенак або мелоксикам) із захистом шлунка (омепразол або ранітидин).

Клінічні результати

Первинним клінічним наслідком лікування у дослідженні була комбінована кінцева точка, що поєднувала госпіталізацію із приводу нефатального ІМ або ГКС із позитивним результатом на біомаркери, нефатальний інсульт та смерть внаслідок СС-подій.



Вторинні клінічні наслідки включали госпіталізацію із приводу нефатального ІМ або ГКС із позитивним результатом на біомаркери, СН, нестабільної стенокардії, ТІА, нефатальної зупинки серця, тромбозу вен та периферичних артерій, аритмії без ознак ішемії, для проведення ревазуляризації коронарних артерій чи головного мозку, а також нефатальний інсульт, летальні випадки через СС-ускладнення або з будь-яких причин.

Як кінцеві точки досліджуваної ефективності науковці також оцінювали частку пацієнтів із концентрацією уратів у сироватці крові $<0,0357$ або $<0,0297$ ммоль/л (<6 чи <5 мг/дл відповідно) через кожний рік лікування. Щодо побічних явищ, які також були потенційними кінцевими точками, детальнішу інформацію було зібрано з медичних карт хворих та свідощів про смерть.

Статистичний аналіз

Вихідні характеристики фіксувалися відповідно до груп лікування як середнє квадратичне відхилення або міжквартильний діапазон для безперервних змінних та як число й відсоток — для категоріальних. Клінічні результати аналізували на основі часу до першої події з використанням регресії Кокса, за винятком частоти нападів подагри. Для аналізу повторюваних епізодів слугувала негативна біноміальна регресія.

При оцінюванні ефекту лікування фебуксостатом порівняно з алопуринолом враховували відносний ризик (BP)

для регресії Кокса та коефіцієнт захворюваності для негативної біноміальної регресії (для обох 95% довірчий інтервал [ДИ]). Значення p обчислювали за тестом Вальда. Міжгрупові відмінності сироваткового рівня уратів щорічно оцінювали методом ANCOVA. Аналіз безпеки проводили для всіх пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваних препаратів.

Результати дослідження

Первинний аналіз залежно від призначеного (intention-to-treat; ITT) та отриманого (on-treatment; OT) лікування показав, що фебуксостат був не гіршим за алопуринол при оцінці частоти первинної комбінованої кінцевої точки. За даними двостороннього аналізу, також не спостерігалось значної різниці між групами стосовно ризику первинної кінцевої точки. Оцінка вторинних наслідків призначеного та отриманого лікування продемонструвала зіставні дані із впливу фебуксостату й алопуринолу щодо смерті від будь-яких причин, кожного окремого компонента первинного результату, включно із летальними випадками через СС-ускладнення.

Дані щодо кумулятивної частоти первинної комбінованої та окремих вторинних кінцевих точок наведені на рисунках 1 і 2.

Під час лікування фебуксостатом й алопуринолом 98 та 99,5% пацієнтів відповідно застосовували принаймні одну дозу досліджуваного препарату та були включені до групи аналізу

безпеки ($n=6051$). Частота ендокринних розладів була вищою, а новоутворень — нижчою у групі фебуксостату порівняно з алопуринолом. Щонайменше одне значення вище верхньої межі норми концентрації креатиніну (>106 та >80 мкмоль/л у чоловіків і жінок відповідно) мали 33,6% осіб у групі фебуксостату та 30,9% — алопуринолу.

У групі алопуринолу побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були стенокардія, тромбоцитопенія, диспепсія та артралгія. У групі фебуксостату мали місце серйозний панкреатит, поодинокі випадки діареї, фібриляції передсердь, холециститу, гематурії, гастроезофагеального рефлюксу, некардіального болю за грудиною тощо. Оскільки всі пацієнти вже приймали алопуринол на початок дослідження, вони мали меншу ймовірність розвитку несприятливих явищ, пов'язаних із терапією, порівняно з групою фебуксостату (нове лікування).

Загальний аналіз чутливості (OT-та ITT-аналіз) комбінованої первинної кінцевої точки, із заміною СС-смерті на таку з будь-яких причин, виявив не меншу ефективність фебуксостату порівняно з алопуринолом. При оцінці цієї комбінованої кінцевої точки (включно зі смертю від будь-яких причин) з корегуванням результатів з огляду на вік, стать, рівень холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності, високочутливий тропонін І, систолічний артеріальний тиск, статус куріння (поточний, у минулому чи ніколи) та цукровий діабет, гіпертонію,

СС-патології в анамнезі фебуксостат також був не гіршим, ніж алопуринол.

Зміну концентрації уратів порівняно з вихідними показниками оцінювали між двома групами лікування щороку протягом 1-7 років. Зниження рівня уратів було більш значущим при використанні фебуксостату, ніж алопуринолу, із суттєвими відмінностями між групами щороку та середньою різницею $>0,08$ ммоль/л упродовж 1-6 років.

Висновки

У дослідженні I.S. Mackenzie et al. (2020) за участю понад 6 тис. пацієнтів із подагрою, які отримували УЗТ інгібітором ксантиноксидази у дозах, призначених для зниження концентрації уратів до цільового рівня відповідно до EULAR ($<0,0357$ ммоль/л) протягом семи років, фебуксостат виявився не гіршим за алопуринол із точки зору виникнення основних СС-наслідків.

Важливо те, що повідомлення про збільшення смертності були відсутні, при цьому частота летальних випадків через будь-які причини та СС-події виявилася нижчою у групі фебуксостату, ніж алопуринолу. Таким чином, довгострокове використання фебуксостату не пов'язане з підвищеним ризиком смерті або серйозними побічними явищами порівняно з алопуринолом. З огляду на отримані сприятливі висновки, попередні рекомендації уникати застосування фебуксостату в осіб із СС-патологіями мають бути переглянуті та змінені.

Підготувала **Олена Коробка**



Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

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



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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.
Підписано до друку: березень 2021 р.
Замовлення № 100032021. Наклад 15 000 прим.

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

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

Юридично підтверджений наклад

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2021 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28 (29)

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

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати:
• на 1 номер – 50 грн
• на 6 місяців – 150 грн
• на 12 місяців – 300 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA763218420000026002053017873 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 321842, код ЄДРПОУ 41393830;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.

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

Телефон/факс відділу передплати: (044) 364-40-28 (29)
e-mail: podpiska@health-ua.com



Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»		Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.		
Код ЄДРПОУ 41393830		Підпис платника _____		
Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк»		Підпис платника _____		
Платник: _____		Підпис платника _____		
Почтовий індекс та адреса платника _____		Підпис платника _____		
ПОВІДОМЛЕННЯ	Касир	Вид платежу	Сума	
		Період	 місяців (2021 р.)	
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України», Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)		Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.		
Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»		Підпис платника _____		
Код ЄДРПОУ 41393830		Підпис платника _____		
Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк»		Підпис платника _____		
Платник: _____		Підпис платника _____		
Почтовий індекс та адреса платника _____		Підпис платника _____		
КВИТАНЦЯ	Касир	Вид платежу	Сума	
		Період	 місяців (2021 р.)	
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України», Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)		Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.		



ЛОЗАП® 100 ПЛЮС

Лозартан калію 100 мг /
гідрохлоротіазид 25 мг

Артеріальна гіпертензія та гіпертрофія міокарда
лівого шлуночку:
вибір препарату від артеріального тиску
має значення^{2,4}



- + Нормалізація АТ^{1,3}
- + Регрес ГМЛШ^{4,5,6}
- + Зниження ризику фібриляції
передсердь, інсульту^{5,6,7}

ЛОЗАП® 100 ПЛЮС¹

Клінічні характеристики:

Склад: 1 таблетка містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фізико-хімічні властивості:** жовті таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з обох боків. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС C09D A01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендоване супутнє застосування з калійзберігаючими діуретиками та препаратами літію. Протипоказано одночасно застосовувати з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом та пацієнтам з нирковою недостатністю. Півнищення ризику гіпотензії при одночасному застосуванні з гіпотензивними засобами, трициклічними антидепресантами, антипсихотиками, баклофеном, аміфостіном, етанолом, барбітуратами, наркотичними засобами. Контроль концентрації калію в сироватці крові та виконання ЕКГ одночасно з лікарськими засобами, на які впливають зміни концентрації калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні засоби). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату. Підвищена чутливість до похідних сульфаніламідів (таким як гідрохлоротіазид). Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкаліємія. Анурія. Тяжке порушення функції печінки: холестаза та розлади, пов'язані з обструкцією жовчних шляхів. Рефрактерна гіпонатріємія. Симптоматична гіперурикемія/подагра. Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину). Вагітність або планування вагітності. **Побічні реакції.** З боку нервової системи. Частота невідома: дисгевзія. З боку серцево-судинної системи. Частота невідома: дозозалежні ортостатичні ефекти. Гепатобіліарні розлади. Рідко: гепатит. З боку шкіри та імунної системи. Частота невідома: шкірний червоний вовчак. Результати досліджень. Рідко: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). **Важливість.** Застосування протипоказане. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому не слід застосовувати дітям. **Упаковка.** № 10 (10x1), № 30 (10x3), № 90 (10x9): по 10 таблеток у блистері; по 1, 3 або 9 блистерів у картонній коробці. №15 (15x1), №30 (15x2), №90 (15x6): по 15 таблеток у блистері; по 1, 2 або 6 блистерів у картонній коробці

АТ – артеріальний тиск; ГМЛШ – гіпертрофія міокарду лівого шлуночка

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛОЗАП® 100 ПЛЮС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, затверджена Наказом МОЗ України від 02.01.2019 № 6; РП № UA/15308/01/01 (Наказ МОЗ від 19.07.2016 № 730).
2. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстренної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».
3. Затверджено Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012
4. Alan H. Gradman et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trial of the efficacy and tolerability of once-daily losartan 100 mg/hydrochlorothiazide 25 mg and losartan 50 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg in the treatment of moderate-to-severe essential hypertension. Clin. Ther. 2002 Jul;24(7):1049-61
5. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. Am J Hypertens. 2008 May;21(5):500-8.
6. Devereux RB et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA. 2004; 292: 2350-2356
7. Devereux RB et al. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. Curr Med Res Opin. 2007 Feb;23(2):443-57
8. Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359:995-1003

Скорочена інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, науково-практичних конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інформацією про препарат в інструкції для медичного застосування препарату¹.

MAT-UA-2100017

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: 01033, м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01

Потенційно захисна дія лозартану в запобіганні розвитку ураження легень, асоційованого з COVID-19

Стрімке поширення коронавірусної хвороби (COVID-19) призвело до великої кількості негативних соціально-економічних наслідків. На сьогодні у світі зареєстровано вже мільйони інфікованих і сотні тисяч смертей від цієї хвороби. COVID-19 зумовлює новий варіант коронавірусу під назвою SARS-CoV-2, який схожий на SARS-CoV – вірус, що спровокував спалах атипової пневмонії у 2002-2003 рр. у Китаї. За своєю структурою SARS-CoV-2 є бета-коронавірусом і належить до родини одноланцюгових РНК-вірусів.

Після проникнення в організм людини коронавіруси зливаються із клітинною мембраною хазяїна та транспортують свій генетичний матеріал до уражених клітин. Механізм злиття опосередковується взаємодією між мембранними рецепторами клітини-хазяїна і глікозильованими білками поверхні віріона – так званими шипами. Згідно з результатами досліджень, було виявлено важливу роль ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) як рецептора, з яким специфічно зв'язуються шипоподібні білки деяких коронавірусів, проникаючи у клітини людини (Wevers, 2010).

АПФ-2 є життєво необхідним білком, який широко експресується на клітинних мембранах судинного ендотелію (переважно в легеневій тканині) та відіграє значну роль у функціонуванні ренін-ангіотензинової системи (РАС). Одним з основних регуляторів активності цієї системи є ренін, який секретується клітинами юстагломерулярного апарату нирок. Його головною функцією вважається розщеплення білка ангіотензиногену, в результаті чого утворюється неактивний пептид ангіотензин I. Своєю чергою АПФ-2 забезпечує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II – головний ефектор РАС. Шляхом безпосередньої взаємодії ангіотензину II з рецептором до ангіотензину II 1-го типу (AT1), сполученого з G-білком, потенціюються фізіологічні процеси РАС у нирках, печінці, легенях, центральній нервовій та/або серцево-судинній системі. Стимуляція рецепторів AT1 дає змогу регулювати рівень артеріального тиску (АТ), баланс натрію й води, процеси фіброзу органів і тканин, а також ріст та міграцію клітин.

У деяких дослідженнях повідомлялося, що експресія AT1 зумовлює посилення запальних реакцій. А. Abdul-Hafez et al. (2018) виявили, що гіперактивація AT1, яка виникає на тлі певних патологічних станів, призводить до стимуляції процесів фіброзу печінки та легень унаслідок імовірного підвищення рівня експресії трансформувального фактора росту- β (TGF- β). Окрім того, встановлено захисну роль АПФ-2 у регуляції процесів фіброгенезу та запалення тканин різних органів, особливо печінки й легень (Chappell et al., 2017). Отже, надмірна активація осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1 у РАС відіграє провідну роль у розвитку фіброзу тканин.

Варто зазначити, що АПФ-2 має регуляторний вплив на вроджений імунітет і склад мікробіоти кишечника. Встановлено також антифібротичну роль цього білка у профілактиці розвитку ураження легень, асоційованого з сепсисом, аспірацією шлункового вмісту, гострою респіраторною вірусною інфекцією та вірусом грипу H5N1 (Yang et al., 2014).

Своєю чергою однією з основних причин смерті, зумовленої COVID-19, є розвиток дихальної недостатності на тлі пришвидшеного легеневого фіброгенезу, досить специфічного для цих хворих. Тобто, ймовірно, виявлення інфільтративних змін легеневої тканини на рентгенограмі грудної клітки може вважатися раннім діагностичним критерієм за підозри на COVID-19. З іншого боку, для розвитку цитопатичних ефектів SARS-CoV-2, пов'язаних із масивною реплікацією вірусу в інфікованих клітинах, може знадобитися значно більший проміжок часу, ніж той, який потрібний для маніфестації COVID-19. Можливо, швидке прогресування легеневого фіброзу, асоційованого з COVID-19, зумовлене надмірною активацією осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1 унаслідок впливу SARS-CoV-2.

Задля розв'язання цієї проблеми вчені запропонували гіпотезу щодо ймовірної ефективності блокувальних рецепторів ангіотензину II, зокрема лозартану, в профілактиці інфікування вірусом SARS-CoV-2. Таке припущення пояснюється властивістю лозартану селективно блокувати рецептори AT1 – основну мішень для проникнення вірусу.

Лозартан належить до групи блокувальних рецептору ангіотензину II, що знайшов своє широке застосування в лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) зі схильністю до діабетичного ураження нирок. Механізм його дії полягає у блокаді фізіологічних ефектів ангіотензину II шляхом блокади рецепторів AT1. Як наслідок, пригнічуються біохімічні шляхи перетворення ангіотензиногену на ангіотензин I, ангіотензину I на ангіотензин II. Така дія дає змогу гальмувати низхідний вплив реніну й ангіотензину II, що в результаті призводить до зниження рівня АТ.

Окрім антигіпертензивного потенціалу лозартан має низку інших позитивних терапевтичних ефектів. За даними деяких обмежених досліджень, його застосування запобігає прогресуванню фіброзу печінки та сприяє регресії стадії фіброзу у хворих на хронічний вірусний гепатит С (Salama et al., 2016). Цікавими є також результати дослідження J. Choi et al. (2019), у процесі якого було виявлено здатність препарату пригнічувати експресію TGF- β_1

і молекул фібриногену в клітинах трабекулярної сітки людини, уражених цитомегаловірусною інфекцією.

Нещодавно вчені запропонували використання лозартану для лікування хворих на синдром Марфана завдяки його властивості знижувати рівень TGF- β та, як наслідок, пригнічувати розвиток фіброзу органів і тканин (Sellers et al., 2018). Варто підкреслити також ефективність лозартану щодо профілактики розвитку фіброзу легень у разі отруєнь гербіцидами, зокрема паракватом (Guo et al., 2015).

Отже, надмірна активація осі АПФ-2 – ангіотензин II – AT1, яка розвивається на тлі коронавірусної інфекції, є патогенетичною основою для формування фіброзу органів-мішеней. Натомість селективний антагоніст рецепторів AT1 лозартан має властивість пригнічувати розвиток зазначених патологічних процесів. Це дає змогу запропонувати його застосування в ролі потенційного терапевтичного агента, що здатен захищати тканину легень від уражень, асоційованих із COVID-19. Утім, відсутність достовірних даних, які могли би підтвердити цю гіпотезу, зумовлює потребу в проведенні нових досліджень *in vitro* та *in vivo*.

Адаптовано за M. Zeinalian et al., Infect Control Hosp Epidemiol, 2020.

Лозартан змінює кишковий мікробіом, що сприяє потенціюванню гіпотензивного ефекту препарату

Відомо, що розвиток АГ асоційований із порушеннями кишкової мікробіоти. Було проведено дослідження, в якому вивчали вплив лозартану на склад мікробіому кишечника у щурів зі спонтанною АГ (САГ). Зокрема, вчені оцінювали роль зміненого кишкового мікробіому в посиленні гіпотензивної дії лозартану.

Методи. Лозартан застосовували протягом п'яти тижнів у 20-тижневих щурів Вістар-Кіото та щурів із САГ. Далі проводили трансплантацію фекальної мікробіоти. Реципієнтами фекального матеріалу були щури із САГ, які не отримували лікування, донорами – щури із САГ, в яких застосовували лозартан. Рівень АТ вимірювали за допомогою плетизмографії манжети хвоста. Склад мікробіоти кишечника оцінювали методом ампліфікації ділянок V3-V4 гена 16S рРНК. Кількісний аналіз Т-клітин у кишечнику/аорті визначали шляхом проточної цитометрії.

Результати. Бактеріологічне дослідження фекальної мікрофлори щурів із САГ виявило наявність дисбактеріозу кишечника, що характеризувався вищим співвідношенням Firmicutes/Bacteroidetes, нижчою кількістю ацетат- і вищою – лактатпродукувальних бактерій, а також меншою кількістю облигатних анаеробних бактерій. У результаті терапія лозартаном сприяла відновленню складу та функції кишкової мікробіоти. Варто наголосити, що нормалізація складу мікрофлори шлунково-кишкового тракту асоціювалася з відновленням цілісності слизової товстої кишки та зниженням тону симпатичної іннервації кишечника. Трансплантація щурів із САГ зміненої під дією лозартану фекальної мікробіоти приводила до зниження рівня АТ, покращення ендотеліальної вазодилатації аорти у відповідь на ацетилхолін і зменшення активності НАДФН-оксидази. До того ж вказані зміни супроводжувалися зростанням кількості регуляторних Т-клітин (TREG) і зниженням умісту Т-хелперів-17 (Th17) у стінці судин.

Висновки. Застосування лозартану у щурів із САГ сприяло нормалізації складу й функції мікрофлори кишечника та зниженню тону симпатичного відділу вегетативної нервової системи шлунково-кишкового тракту та, як наслідок, відновленню цілісності кишкової стінки. До того ж такі зміни кишкового мікробіому забезпечували захист кровоносних судин і зниження рівня АТ. Отримані результати автори пояснюють імовірно стимулювальним впливом лозартану на імунну систему кишечника.

Адаптовано за I. Robles-Vera et al., Br J Pharmacol, 2019.

Застосування лозартану у хворих на АГ: результати однорічного спостережного дослідження

Було виконане дослідження, мета якого полягала в оцінюванні ефективності й безпеки використання лозартану в пацієнтів з АГ 1-2-го ст.

Методи. У дослідження було залучено 199 осіб (100 чоловіків і 99 жінок) з АГ 1-2-го ст., середній вік яких становив $60,9 \pm 10,5$ років. Усім учасникам було призначено терапію лозартаном у разовій дозі 50 мг *per os*; за недостатнього антигіпертензивного ефекту дозу підвищували до 100 мг. Пацієнти перебували під спостереженням протягом одного року. На початку дослідження всім хворим вимірювали рівень АТ осцилометричним методом. Окрім того, моніторили показники гемодинаміки за допомогою торакального біоелектричного імпедансу, а також виконували амбулаторний контроль АТ із використанням осцилометричної техніки (SpaceLabs 90202). Для перевірки різниці між початковими значеннями та показниками після терапії лозартаном використовували парний t-критерій Стюдента.

Результати. На початку дослідження середній рівень систолічного АТ становив 163,8 мм рт. ст., діастолічного – 101,8 мм рт. ст., середня частота серцевих скорочень дорівнювала 74 уд./хв. Після лікування відзначали достовірне зниження середніх показників систолічного та діастолічного АТ до 137,1 та 88,9 мм рт. ст. відповідно ($p < 0,001$), а також середньої частоти серцевих скорочень до 72 уд./хв.

Також виявлено, що до терапії середній індекс вазоконстрикції (%) становив 75 ± 15 серед чоловіків і 62 ± 13 серед жінок. Натомість після застосування лозартану протягом одного місяця середнє значення індексу вазоконстрикції виявилось нижчим та було 38 ± 11 у чоловіків і 34 ± 12 у жінок.

Ще приголомшливіші результати було отримано наприкінці дослідження: після завершення терапії лозартаном середній індекс вазоконстрикції дорівнював 10 ± 9 у чоловіків і 9 ± 9 у жінок. Усі отримані дані є достовірними при рівні статистичної значущості $p < 0,001$. У підсумку 71% учасників не підвищували разову дозу лозартану (50 мг) і лише 29% пацієнтів збільшували дозу до 100 мг.

Висновки. Застосування лозартану протягом одного року виявилось високоефективним стосовно нормалізації показників АТ і зниження рівня вазоконстрикції у хворих на АГ 1-2 ст.

Адаптовано за V. Stojanov et al., Journal of Hypertension, 2019.

Лозартан чи амлодипін: порівняння ефективності препаратів щодо зниження мікроальбумінурії у хворих на первинну АГ

АГ є провідним фактором ризику серцево-судинних і ниркових патологій. Розвиток первинної (есенціальної, ідіопатичної) АГ зазвичай зумовлений спадковою схильністю, а частота цього захворювання зростає з віком. Підтверджено безпосередній корелятивний зв'язок між мікроальбумінурією й ураженням мікросудин в осіб з АГ.

Було проведено крос-секційне відкрите дослідження, автори якого висловили припущення щодо істотних відмінностей впливу терапії блокаторів рецепторів ангіотензину II та блокаторів кальцієвих каналів на рівень мікроальбумінурії у хворих на есенціальну АГ. Так, у дослідженні в паралельних групах порівнювали ефективність лозартану й амлодипіну стосовно зниження рівня мікроальбумінурії в пацієнтів із первинною АГ. Випробування проводили на базі кафедри загальної медицини медичного коледжу та лікарні Шрі Баладжі (Індія) в період із березня по грудень 2015 р.

Після 6-місячного застосування лозартану спостерігалось статистично значуще зниження екскреції альбуміну із сечею порівняно з вихідними значеннями ($71,17 \pm 66,04$ vs $101,95 \pm 94,70$; $p < 0,01$). Натомість показники екскреції альбуміну із сечею після 6-місячної терапії амлодипіном та до лікування не мали статистично значущих відмінностей ($99,85 \pm 96,35$ vs $101,11 \pm 95,28$; $p > 0,05$). Порівняння ефективності лозартану й амлодипіну в зниженні рівнів екскреції альбуміну із сечею представлено на рисунку.

Отже, можна дійти висновку, що застосування лозартану протягом шести місяців має переваги над терапією амлодипіном. Про це свідчать значущі відмінності досліджуваних препаратів щодо здатності знижувати рівні екскреції альбуміну із сечею у хворих на первинну АГ.

Адаптовано за P. Sowmya et al., Biomed Pharmacol J, 2019.

Ефективність фіксованої комбінації лозартану з гідрохлортiazидом у пацієнтів з АГ

Призначення комбінації антигіпертензивних препаратів показане більшості хворих на АГ, оскільки покращує прихильність до лікування, є більш спрощеним і зручнішим терапевтичним алгоритмом, що підтверджено ширшим застосуванням. У європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з АГ 2018 р. перевагу надано поєднанню кількох лікарських засобів в одній таблетці. Однією з найбільш вивчених є комбінація блокатора рецепторів ангіотензину та діуретика.

У межах лікування АГ в загальній популяції хворих широко використовують гідрохлортiazид (ГХТЗ). Це добре відомий діуретик, що демонструє виразну гіпотензивну дію, знижує ризик серцево-судинних катастроф та смертності. Препарат чинить помірний діуретичний і суттєвий гіпотензивний ефекти, посилюючи виведення іонів натрію, калію, хлору й води, а також зменшує чутливість судинної стінки до вазоконстрикторних впливів.

Фіксована комбінація лозартану та ГХТЗ впливає на різні ланки патогенезу АГ, забезпечуючи максимальну ефективність комплексного лікарського засобу. Оскільки ГХТЗ має відтерміновану гіпотензивну дію порівняно

Довідка «ЗУ»

Лозартан є одним із перших блокаторів рецепторів ангіотензину II, що знайшов своє широке застосування в лікуванні хворих на АГ починаючи з 1989 р. Висока ефективність, відмінна переносимість і низька частота побічних ефектів роблять його привабливим лікарським засобом для застосування в повсякденній клінічній практиці.

Відомо, що позитивні клінічні ефекти лозартану пов'язані з його здатністю впливати на активність РАС і сигнальні шляхи TGF- β . Це дає змогу використовувати препарат для лікування як АГ, так і супутніх станів та патологій: новоутворень, гіперурикемії, хронічного обструктивного захворювання легень і дифузних хвороб печінки.

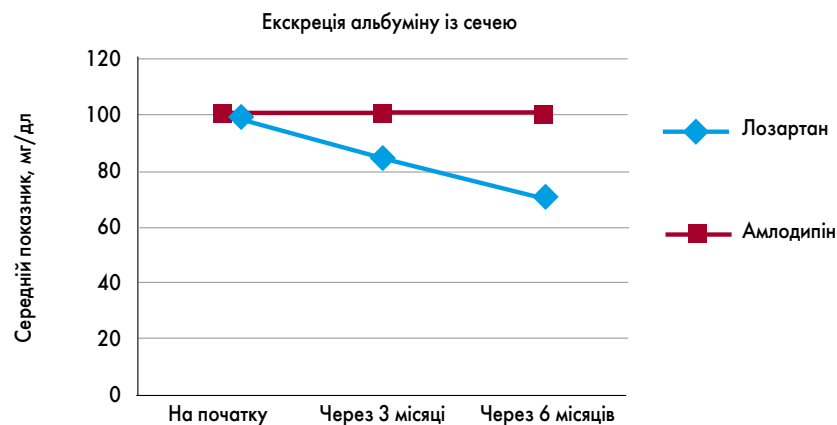


Рис. Ефективність лозартану й амлодипіну в зниженні рівнів екскреції альбуміну із сечею

з лозартаном, таке поєднання препаратів забезпечує не тільки швидке, але й подовжене (порівняно з монотерапією лозартаном) зниження АТ.

На додачу, для лозартану та його комбінації з ГХТЗ отримані переконливі докази ефективності щодо контролю АТ протягом доби, а також як профілактики інсульту. У японському дослідженні SALT-VAT (2011) пацієнтів з АГ переводили з фіксованої комбінації лозартан + ГХТЗ на валсартан + ГХТЗ і назад. Підвищення середньодобового АТ при переході на комбінацію з валсартаном, з огляду на ймовірність розвитку інсульту і летальних випадків, призводило до зростання ризику смерті на 10%, інсультів – на 15%, зокрема «німих» – у 1,5 рази.

Ризик інсульту визначається не лише середньодобовим АТ, але також його небезпечними коливаннями протягом доби. Згідно з даними метааналізу 17 досліджень, підвищення АТ навіть на 10 мм рт. ст. у ранкові години (за 2 год до пробудження і протягом 2 год після) асоційоване з підвищенням ризику інсульту на 11%. У дослідженні MAPPY терапія комбінацією лозартану і ГХТЗ, за даними добового моніторингу АТ, дозволила досягти контролю ізольованої ранкової АГ у 81,8% хворих. Кращий контроль ранкового АТ трансформується у максимальне зниження ризику мозкових катастроф.

Адаптовано за Y. Shiga et al., Internal Medicine, 2011; H. Kai et al., Clinical and Experimental Hypertension, 2015.

Підготувала Лілія Нестеровська

30-а Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8 ЖОВТНЯ 2021

Київ, Міжнародний Виставковий Центр (М) Лівобережна

MTEC Medical Travel Exhibitions & Conferences
IX Міжнародна виставка та конференція медичного туризму

LAB Expo
Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень

International Dental Forum
VII Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів

Організатори: **PREMIER** in partnership with **ITE**

Тел: +38 (044) 496 86 45
E-mail: ph@pe.com.ua

Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua
Ваш промокод **HU21**

Ефективність комбінації розувастатину та езетимібу в пацієнтів із гіперхолестеринемією

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) призводять до більш ніж 4 млн летальних випадків щорічно лише в Європі, через що є основною причиною смертності в цьому регіоні. Підвищений рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) вважається важливим модифікованим фактором ризику серцево-судинних (СС) подій, а зменшення цього показника зумовлює стійке поступове зниження імовірності СС-ускладнень та смертності. Лікування гіперхолестеринемії залишається основним напрямом у первинній та вторинній профілактиці атеросклеротичних ССЗ (АССЗ). Пропонуємо до вашої уваги ключові положення огляду досліджень Y.N. Lamb, в якому розглянуто клінічну ефективність і переносимість фіксованої комбінації розувастатину та езетимібу при лікуванні осіб із гіперхолестеринемією. Матеріал опубліковано у виданні *American Journal of Cardiovascular Drugs* (2020; 20: 381-392).

Статини на додаток до корекції способу життя є наріжним каменем терапії гіперхолестеринемії (Grundy et al., 2019). Ці препарати є ефективними, істотно знижують СС-захворюваність та смертність і зазвичай добре переносяться. Однак у клінічній практиці значна частка пацієнтів на тлі застосування статинів навіть у високих дозах не досягає бажаного рівня ХС ЛПНЩ (Gitt et al., 2012). Дійсно, ~40% хворих не досягають цільового показника ХС ЛПНЩ 1,81 ммоль/л, що є метою лікування у пацієнтів із високим СС-ризиком (Mach et al., 2020; Boekholdt et al., 2014). Крім того, у деяких хворих має місце непереносимість високих доз статинів або ж розвивається індукована терапією міопатія (Ferreira, da Silva, 2017; Feng et al., 2012).

Тож багато пацієнтів для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ потребують поєднання гіполіпідемічних засобів із механізмами дії, що доповнюють один одного (Catapano et al., 2016). Езетиміб є представником класу цієї групи медикаментів, який пригнічує всмоктування ХС у кишечнику та є ефективним і зазвичай добре переносимим препаратом для лікування гіперхолестеринемії (Darkes et al., 2003; Pandor et al., 2008). Показано, що додавання езетимібу до статину дозволяє більший кількості хворих досягти рекомендованих значень ХС та застосовувати менші дози статинів (Murdoch, Scott, 2004).

Розувастатин – гіполіпідемічний засіб IV покоління із групи статинів, інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, що чинить потужний інгібувальний вплив на синтез ХС у печінці. Розувастатин, хоча і має порівнянний профіль переносимості з доступними статинами, є значно ефективнішим, ніж інші препарати даної групи (зокрема аторвастатин та симвастатин) у зменшенні концентрації ХС ЛПНЩ (Carter, 2010; Keating, Robinson, 2008). Застосування комбінації розувастатину та езетимібу в фіксованих дозах показане як додаткова терапія до корекції режиму харчування для лікування первинної гіперхолестеринемії у дорослих пацієнтів багатьох країн світу.

В огляді досліджень Y.N. Lamb (2020) розглянуто клінічну ефективність та переносимість поєднаного застосування розувастатину/езетимібу при лікуванні гіперхолестеринемії, з фокусом на дозуваннях 10/10 мг та 20/10 мг відповідно. Також підсумовані фармакологічні властивості даних препаратів.

Фармакологічні властивості розувастатину та езетимібу

Оскільки розувастатин та езетиміб мають взаємодоповнювальні механізми дії, при спільному застосуванні вони можуть чинити додаткові терапевтичні ефекти (Verschuren et al., 2012). У межах дослідження пацієнти з гіперхолестеринемією були рандомізовані для приймання 10 мг розувастатину + 10 мг езетимібу (n=12), 10 мг розувастатину + плацебо (n=12), 10 мг езетимібу + плацебо (n=8) або двох таблеток плацебо (n=8) щодня протягом двох тижнів. Застосування комбінації розувастатину та езетимібу приводило до значуще більшого зниження рівня ХС ЛПНЩ (на 61%) та загального ХС, ніж плацебо або дані препарати окремо (на 45 та 17% відповідно).

Окрім того, у пацієнтів чоловічої статі при сумісному використанні 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу (n=25) мало місце ефективне зниження ХС ЛПНЩ та загального ХС (Kim et al., 2017). На додаток, популяційна фармакодинамічна модель, основана на рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували статини (n=378), підтверджує переваги комбінації розувастатину (в низькій дозі) та езетимібу та поліпшення

клінічної відповіді порівняно з монотерапією розувастатином (у вищих дозах) (Kakara et al., 2014).

Також доведено, що розувастатин у поєднанні з езетимібом може бути ефективніший щодо зменшення коронарних бляшок, ніж розувастатин окремо (Wang et al., 2016). У рандомізованому відкритому дослідженні за участю пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) 5 мг розувастатину + 10 мг езетимібу (n=21) та 5 мг розувастатину (n=19) асоціювалися зі зниженням обсягу бляшок на 13,2 та 3,1% відповідно від вихідного рівня до шостого місяця (первинна кінцева точка) при застосуванні один раз на день (Masuda et al., 2015). На додачу, під час випробування тривалістю 12 місяців хворі на ІХС з атеросклеротичними бляшками та гіперліпідемією отримували 10 мг розувастатину + 10 мг езетимібу один раз на добу (n=55). За результатами, на тлі даного лікування спостерігалось значне зменшення навантаження бляшок, площі поперечного перерізу та відсотка некротичного компонента бляшок, ніж при монотерапії розувастатином у дозі 10 мг/добу (n=51) (Wang et al., 2016).

Терапевтична ефективність розувастатину/езетимібу

У низці клінічних досліджень було продемонстровано, що розувастатин та езетиміб у пероральній формі суттєво поліпшують ліпідний профіль у дорослих пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (Darkes et al., 2003; Carter, 2010; Scott et al., 2004). За результатами рандомізованих подвійних сліпих багатонаціональних (АСТЕ) та мультицентрових (SP-RE-003, ROSE, MRS-ROZE, I-ROSETTE) випробувань III фази, доведено терапевтичну ефективність комбінації розувастатину та езетимібу, а також як окремих препаратів (n>200) (Bays et al., 2004; Kim et al., 2016, 2018; Hong et al., 2018; Yang et al., 2017). У межах рандомізованого відкритого багатонаціонального дослідження ІІІ фази (GRAVITY) було показано кращі переваги розувастатину/езетимібу порівняно з симвастатином/езетимібом для лікування гіперхолестеринемії (Ballantyne et al., 2014).

Усі хворі, залучені у дослідження, потребували призначення гіполіпідемічної терапії з приводу гіперхолестеринемії для досягнення показників, рекомендованих Національною освітньою програмою з холестерину

США (NCEP ATP III). Середній вік пацієнтів був 59-66 років, 55-63% – чоловіки. Додаткові критерії включення до АСТЕ та ROSE передбачали наявність високого або помірно високого ризику розвитку ІХС, тоді як до GRAVITY зараховували лише осіб з ІХС в анамнезі або еквівалентом ризику ІХС, клінічним підтвердженням атеросклерозу або 10-річним ризиком ІХС за фрамінгемською шкалою >20% та рівнем ХС ЛПНЩ натще від 3,36 до <5,69 ммоль/л. Загальними основними критеріями виключення були неконтрольовані ЦД (або глікозильований гемоглобін >9%), гіпертонія та наявність деяких ССЗ в анамнезі.

В усіх випробуваннях призначене лікування застосовували один раз на день. Дослідження включали підготовальний період тривалістю ≥4 тижні, коли пацієнти отримували рекомендації щодо модифікації способу життя під час терапії; в АСТЕ хворі також приймали розувастатин у дозі 5 або 10 мг. Далі йшов період рандомізації, впродовж якого учасники АСТЕ отримували 10 мг езетимібу як доповнення до розувастатину або підвищену дозу останнього з 5 та 10 мг до 10 та 20 мг відповідно протягом шести тижнів. У SP-RE-003, ROSE, MRS-ROZE і I-ROSETTE пацієнти застосовували 5, 10 чи 20 мг розувастатину та 10 мг езетимібу або без нього протягом восьми тижнів. У GRAVITY впродовж шести тижнів хворі отримували монотерапію розувастатином (10 чи 20 мг) або симвастатином (40 чи 80 мг) перед 6-тижневим періодом комбінованого лікування, коли до призначеної дози статину додавали 10 мг езетимібу.

У дослідженнях SP-RE-003 та I-ROSETTE пацієнти, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ наприкінці 8-тижневого періоду лікування, отримували додатково комбінацію розувастатину/езетимібу протягом 12 тижнів (розувастатин у тій самій дозі + 10 мг езетимібу для хворих, які раніше приймали лише розувастатин). У всіх випробуваннях первинною кінцевою точкою була відсоткова зміна концентрації ХС ЛПНЩ від початкового значення (таблиця). Загальний рівень дотримання режиму лікування в середньому склав ≥95%.

Порівняння ефекту комбінації розувастатину та езетимібу з монотерапією розувастатином

Згідно з результатами досліджень, комбінація розувастатину/езетимібу виявилася значно ефективнішою, ніж монотерапія розувастатином щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із гіперхолестеринемією, зокрема осіб із високим або помірно високим ризиком ІХС (первинна кінцева точка) (Bays et al., 2004; Kim et al., 2016, 2018; Hong et al., 2018; Yang et al., 2017). Об'єднані дані АСТЕ показали, що додавання езетимібу до 5 чи 10 мг розувастатину знижувало рівень ХС ЛПНЩ на 21%, а при подвоєнні дози останнього до 10 чи 20 мг – на 5,7%.

Таблиця. Ефективність комбінації розувастатину/езетимібу в дорослих пацієнтах із гіперхолестеринемією у великих рандомізованих дослідженнях III фази

Дослідження	Лікування ¹	n пацієнтів	% змін від вихідного рівня ²			% пацієнтів, що досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ ³
			ХС ЛПНЩ ⁴	Загальний ХС	ТГ	
ACTE (Bays et al., 2011)	RSV/EZE: 5-10/10 мг	219	- 21,0 ⁹	- 12,6 ⁹	- 6,3	59,4 ⁹
	RSV: 10-20 мг	217	- 5,7	- 3,9	- 3,2	30,9
GRAVITY ⁵ (Ballantyne et al., 2014)	RSV/EZE: 10/10 мг	210	- 59,7 ¹⁰	- 43,0 ¹⁰	- 28,9 ¹⁰	93,3 ¹⁰
	RSV/EZE: 20/10 мг	204	- 63,5 ¹¹	- 46,6 ¹¹	- 35,0 ¹¹	95,6 ¹¹
	SIM/EZE: 40/10 мг	199	- 55,2	- 39,6	- 23,0	87,4
	SIM/EZE: 80 ⁶ /10 мг	201	- 57,4	- 41,7	- 25,8	88,6
SP-RE-003 (Kim et al., 2018)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	188	- 56,5 ⁸	- 39,0 ⁸	- 19,9 ⁷	94,2 ⁷
	RSV: 5-20 мг	187	- 45,2	- 30,7	- 9,4	86,6
ROSE (Yang et al., 2017)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	118	- 59,5 ⁹	- 43 ⁷	- 22 ^{6,7}	90,7 ⁸
	RSV: 5-20 мг	118	- 51,1	- 34 ⁶	- 8 ⁶	72,9
MRS-ROZE (Kim et al., 2016)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	203	- 59,1 ⁹	- 39,6 ⁹	- 22,7 ⁸	94,1 ⁸
	RSV: 5-20 мг	204	- 49,4	- 32,9	- 13,4	86,3
I-ROSETTE (Hong et al., 2018)	RSV/EZE: 5-20/10 мг	195	- 57,0 ⁹	- 38,8 ⁹	- 19,2 ⁷	92,3 ⁹
	RSV: 5-20 мг	194	- 44,4	- 30,2	- 11,9	79,9

Примітки: RSV – розувастатин, EZE – езетиміб, SIM – симвастатин. ¹ Для всіх досліджень, окрім GRAVITY, дані стосуються об'єднаних груп лікування. ² Середнє значення або середнє, розраховане методом найменших квадратів, оцінювали через 6 або 8 тижнів терапії. ³ На підставі цільових показників відповідно до NCEP ATP III; оцінювали через 6 або 8 тижнів лікування. ⁴ Первинна кінцева точка (у GRAVITY як кінцеву точку використовували середнє значення комбінованої терапії на 4-му та 6-му тижнях). ⁵ Пацієнти отримували монотерапію статинами упродовж 6 тижнів та комбіновану – до 6 тижнів. ⁶ Через підвищений ризик ураження м'язів при застосуванні SIM по 80 мг, FDA наразі рекомендує призначати препарат лише тим пацієнтам, які вже отримували цю дозу протягом ≥12 місяців без ознак міопатії. ⁷ p<0,05, ⁸ p<0,01, ⁹ p<0,001 vs монотерапія RSV; ¹⁰ p<0,05 vs 40/10 мг SIM/EZE; ¹¹ p<0,05 vs 80/10 мг SIM/EZE.

Окрім того, за даними ретроспективного аналізу MRS-ROZE, в якому порівнювали ефективність лікування розувастатином/ezetимібом низької або середньої інтенсивності та монотерапії розувастатином вищої інтенсивності, середній відсоток зниження ХС ЛПНЩ значуще не відрізнявся. У всіх випробуваннях значно більша частка хворих, які отримували комбінацію розувастатину та еezetимібу, досягла цільових значень ХС ЛПНЩ відповідно до NCEP ATP III порівняно з пацієнтами на монотерапії розувастатином.

Аналіз підгруп учасників у дослідженнях SP-RE-003 (n=81) та ACTE (n=103) продемонстрував, що ефективність комбінації розувастатину/ezetимібу порівняно з монотерапією розувастатином в осіб із ЦД зазвичай відповідала такій у загальній популяції пацієнтів. У SP-RE-003 на тлі лікування розувастатином/ezetимібом у дозі 5/10 мг спостерігалось більш значуще середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ, ніж при монотерапії розувастатином по 10 мг. У MRS-ROZE в пацієнтів із ЦД (n=135) або метаболічним синдромом (n=135) зменшення вмісту ХС ЛПНЩ було виразнішим при застосуванні розувастатину/ezetимібу, ніж лише розувастатину.

У дослідженні SP-RE-003 зниження рівня ХС ЛПНЩ та інших ліпідів зазвичай посилювалося або підтримувалося при лікуванні розувастатином/ezetимібом під час додаткового 12-тижневого періоду в 216 пацієнтів, які досягли цільового показника відповідно до NCEP ATP III протягом перших восьми тижнів спостереження. З 8-го по 20-й тиждень терапії мало місце середнє зниження рівня ЛПНЩ на 3,66; 0,71 і 1,88% на тлі використання комбінації розувастатину/ezetимібу в дозах 5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг відповідно (первинна кінцева точка додаткового періоду).

Ефект комбінації розувастатину/ezetимібу порівняно з симвастатином/ezetимібом

У дослідженні GRAVITY комбінована терапія розувастатином/ezetимібом була ефективнішою, ніж симвастатином/ezetимібом щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у дорослих із гіперхолестеринемією та ІХС в анамнезі або еквівалентом ризику ІХС (Ballantyne et al., 2014). Цільового значення ХС ЛПНЩ <2,59 ммоль/л було досягнуто у суттєво більшій частці хворих при сумісному застосуванні розувастатину/ezetимібу, ніж симвастатину/ezetимібу. Цільового показника ХС ЛПНЩ 1,81 ммоль/л вдалося досягти за рахунок використання комбінації розувастатину/ezetимібу у вищих дозах. Порівняно з монотерапією статинами додавання еezetимібу у групах комбінованого лікування знижувало рівень ХС ЛПНЩ ще на 9,9–14,3%.

Поєднане застосування розувастатину/ezetимібу також продемонструвало переваги порівняно з симвастатином/ezetимібом щодо впливу на інші показники ліпідів та ліпопротеїнів від початкового рівня до 12-го тижня (через шість тижнів комбінованої терапії). Розувастатин/ezetиміб у дозі 10/10 мг суттєво знижували загальний ХС, ТГ, ХС не-ЛПВЩ і аполіпротеїн (Апо) В, а також співвідношення загального ХС / ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ / ХС ЛПВЩ, ХС не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ та АроВ/АроА1 порівняно з симвастатином/ezetимібом по 40/10 мг. Також ці параметри достовірно зменшувалися на тлі лікування 20/10 мг розувастатину/ezetимібу порівняно з 40/10 мг та 80/10 мг симвастатину/ezetимібу, водночас підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ.

Роль комбінації розувастатину та еezetимібу в лікуванні гіперхолестеринемії

В останніх рекомендаціях Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (АНА) зазначено, що за певних клінічних обставин поєднання статину з препаратами іншої групи, такими як еezetиміб, може бути корисним (Grundy et al., 2019). У пацієнтів із дуже високим ризиком АССЗ та рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,81$ ммоль/л, незважаючи на терапію статинами у максимально переносимих дозах, додавання еezetимібу вважається обґрунтованим. Окрім того, може бути доцільним додавати еezetиміб до лікування статинами в пацієнтів віком ≤ 75 років із АССЗ без дуже високого ризику, якщо показник ХС ЛПНЩ залишається $\geq 1,81$ ммоль/л незважаючи на застосування статинів у максимально переносимих дозах.

Особам віком 20-75 років із тяжкою первинною гіперхолестеринемією (вихідним рівнем ЛПНЩ $\geq 4,91$ ммоль/л) доцільно додавати еezetиміб, якщо рівень ХС ЛПНЩ залишається $\geq 2,59$ ммоль/л навіть

на тлі високоінтенсивного лікування статинами та/або якщо зменшення вмісту ХС ЛПНЩ <50% досягається при одночасному прийманні препаратів у максимально переносимих дозах. У пацієнтів із нетяжкими побічними ефектами, пов'язаними зі статинами, рекомендовано провести повторну оцінку та переглянути лікування для досягнення максимального зниження рівня ХС ЛПНЩ шляхом зміни режиму дозування, призначення альтернативного статину або комбінації з препаратом іншої групи (Grundy et al., 2019).

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) порівняно з документом АСС/АНА рекомендоване ширше додавання еezetимібу для зниження рівня ліпідів у пацієнтів, які не досягають цільових значень ХС ЛПНЩ на тлі лікування статинами у максимальній або найкраще переносимій дозі. В осіб із дуже високим ризиком розвитку гострого коронарного синдрому доцільно додавати еezetиміб, якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не вдається досягти після 4-6 тижнів застосування статину в найвищій переносимій дозі (Mach et al., 2020).

Як відомо, метою лікування гіперхолестеринемії є запобігання розвитку атеросклеротичних подій (Grundy et al., 2019). На сьогодні не було проведено довгострокових досліджень, присвячених СС-наслідкам у пацієнтів із гіперхолестеринемією на тлі комбінованої терапії розувастатином/ezetимібом. Однак попередні дані свідчать про те, що в осіб із ІХС таке комбіноване лікування може ефективніше знизити загальну частоту інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, кардіальної смерті або інсульту порівняно з лише розувастатином (Wang et al., 2016). Слід зазначити, що терапія розувастатином/ezetимібом також пов'язана з виразнішою регресією коронарних бляшок, ніж лише розувастатином (Dohi et al., 2011).

На додаток, розувастатин та еezetиміб зарекомендували себе як препарати зі сприятливим профілем безпеки і загалом доброю переносимістю (Darkes et al., 2003; Carter, 2010; Keating, Robinson, 2008; Scott et al., 2004). У клінічних випробуваннях в межах лікування тривалістю ≤ 20 тижнів розувастатин та еezetиміб як у комбінації, так і окремо зазвичай демонстрували хорошу переносимість. Розувастатин/ezetиміб суттєво не відрізнялися від монотерапії розувастатином (зокрема у подвоєній дозі) щодо частоти розвитку загальних несприятливих явищ та пов'язаних із терапією. Профіль безпеки розувастатину/ezetимібу також був подібний до такого симвастатину/ezetимібу. Необхідні довгострокові дані з безпеки, щоб з'ясувати, чи знижує комбінація розувастатину/ezetимібу ризик рідкісних, дозозалежних, асоційованих зі статинами побічних ефектів, як-то рабдоміоліз, порівняно з високоінтенсивною монотерапією розувастатином, що дозволить уникати проблем із переносимістю на тлі застосування статинів у високих дозах.

Недотримання пацієнтом режиму гіполіпідемічної терапії становить серйозну проблему для успішного лікування гіперхолестеринемії (Boekholdt et al., 2014). Завдяки спрощенню складніших схем терапії шляхом застосування фіксованих комбінацій препаратів, серед яких і розувастатин/ezetиміб, можна очікувати кращого комплаєнсу в пацієнтів (Satarano et al., 2016).

Висновки

Таким чином, за результатами клінічних випробувань, в яких оцінювали ефективність розувастатину й еezetимібу як окремих препаратів, а також у вигляді фіксованої комбінації, остання показала суттєвіші переваги, ніж лише розувастатин (зокрема у подвійній дозі) або симвастатин/ezetиміб у зниженні ХС ЛПНЩ та загального ХС у дорослих із гіперхолестеринемією. Крім того, під час сумісного застосування розувастатину/ezetимібу значно більша частка пацієнтів досягла цільових рівнів ХС ЛПНЩ, ніж на тлі інших стратегій лікування. Терапія розувастатином/ezetимібом та розувастатином була зіставною щодо частоти несприятливих явищ, а також спостерігався подібний до симвастатину/ezetимібу профіль безпеки.

На сьогодні завдяки переконливим даним підтверджено, що розувастатин/ezetиміб є потужною і зазвичай добре переносимою комбінацією на додаток до корекції способу життя, що розширює діапазон можливостей для фармакологічного лікування дорослих із первинною гіперхолестеринемією.

Підготувала **Олена Коробка**



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + еezetиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



Додавання еezetимібу 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 еezetимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

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

** Cannon C.P. et al. IMPROVE-IT Trial. AHA, 2014.

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. Протипоказання. Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансаміназ, міалгія, міопатія. Категорія відпуску. За рецептом лікаря.

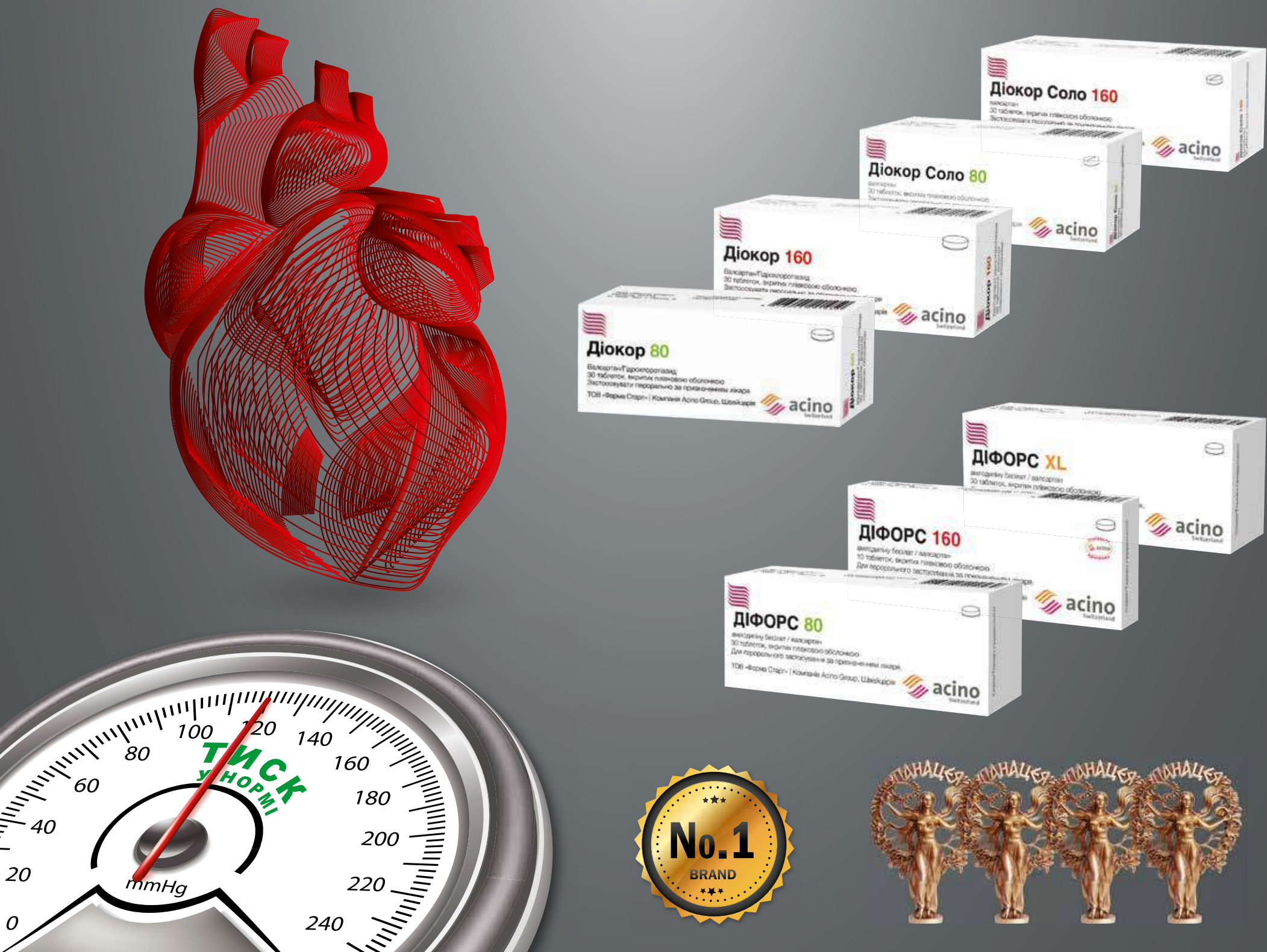
Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики.

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



ДІОКОР ДІФОРС

НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ^{1,2}

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

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

Діючі речовини: амлодіпіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодіпіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодіпіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодіпін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодіпіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодіпін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфурс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодіпін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дігідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестази. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокалемія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, приливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2017 № 732 Реєстраційне посвідчення № UA/12365/01/01, № UA/12365/01/02, № UA/12365/01/03. Виробник ТОВ «Фарма Старт».

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80, ДІОКОР 160, (DIOCOR 80, DIOCOR 160). Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160); Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження ртеріального тиску. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика. Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатініну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокалемія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту; збільшення рівня ліпідів крові, гіпоміємія, гіперурикемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алікогону, анестетиків, застосування засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16.05.2018 № 942 Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Зміни внесено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978 № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

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

Брадикаініновий шторм як один з аспектів патогенезу COVID-19

Пандемія COVID-19, яка швидко поширюється у світі, спричинила перенавантаження систем охорони здоров'я. Для виходу із кризи уряди країн працюють над створенням контрзаходів, щоб зупинити руйнівні ефекти коронавірусу SARS-CoV-2. Медичні організації координують інформаційні потоки і видають директиви й рекомендації для ефективного зниження ризиків, тоді як вчені зосереджені на розробці діагностичних процедур, стратегій профілактики та лікування. Однак на сьогодні питання патогенетичного впливу вірусу на організм людини залишаються остаточно нерозв'язаними, а швидке вирішення є вкрай важливим, насамперед, через можливість розробки нових фармакотерапевтичних стратегій лікування COVID-19 з урахуванням супутньої патології пацієнтів.

Роль судинної системи у патогенезі COVID-19: «троянський кінь» для SARS-CoV-2

У патогенезі COVID-19 особливе значення має судинна система, особливо ендотелій, дисфункція якого зумовлює ті чи інші ускладнення. Зокрема, ендотеліальна дисфункція після інфікування SARS-CoV-2 спричиняє порушення судинного бар'єра, що призводить до набряку тканин, активації внутрішньосудинної коагуляції тощо (Garvin et al., 2020).

Варто зауважити, що найчастішими супутніми патологіями в осіб, які хворіють на COVID-19, є артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД), які можуть суттєво ускладнювати перебіг інфекційного захворювання (ESC, 2020; van Eijk et al., 2021).

Незважаючи на те, що велику увагу лікарі приділяють органам респіраторного тракту, зокрема ураженню легень, SARS-CoV-2 також може чинити несприятливий вплив і на інші органи: кишківник, печінку, нирки, мозок, очі та серце (Wadman, 2020). Так, майже у п'ятій частині госпіталізованих пацієнтів спостерігається ураження серця, при цьому в більшості випадків хворі до інфікування COVID-19 не мали в анамнезі серцево-судинних (СС) захворювань (Shi et al., 2020). Було виявлено, що ураження серця зумовлені гострим пошкодженням міокарда внаслідок коронавірусної інфекції, включають гострий міокардит й аритмії. Це узгоджується з високою експресією у серцевій тканині рецептора SARS-CoV-2 — ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) (Driggin et al., 2020).

Як відомо, рецептор АПФ та його гомолог АПФ2, наявні у тканинах легень, серця, нирок і мозку, є важливими елементами ренінангіотензинової системи (РАС), яка бере участь у регуляції артеріального тиску (АТ). Через пандемію SARS-CoV-2 ці білки опинилися в центрі уваги, оскільки було встановлено, що вірус використовує білок АПФ2 для проникнення у клітини людини. У зв'язку з тим, що у пацієнтів, інфікованих вірусом COVID-19, спостерігається широка варіативність клінічних реакцій, були досліджені молекулярні механізми та патофізіологія клітинної відповіді на проникнення коронавірусу. Виявлено, що різноманітність відповідей на інфекцію SARS-CoV-2 зумовлено різним рівнем експресії АПФ-рецепторів, застосуванням певних препаратів, а також наявністю декількох варіантів генів, що кодують білки АПФ (Ghafouri-Fard et al., 2020).

Встановлено, що S-білок (від англ. *spike* — шип) вірусу SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ2 з утворенням комплексу, завдяки якому вірус потрапляє до клітини. Таким чином, АПФ2-рецептор можна назвати «троянським конем», оскільки він дозволяє SARS-CoV-2 та іншим коронавірусам проникати до клітин господаря. Водночас у процесі досліджень було виявлено, що певна роль у патогенезі захворювання належить ендотеліальному вазодилатору брадикиніну — пептиду, який розширює кровеносні судини й підвищує їхню проникність (Garvin et al., 2020).

Брадикинін викликає гіпотонію та вазодилатацію і руйнується під дією АПФ. На АПФ вірус діє фармакологічно як інгібітор, пригнічуючи експресію його РНК у 10 разів (рис. 1).

Отже, вірус SARS-CoV-2 використовує АПФ2 для проникнення до клітин людини, що зумовлює зниження рівня АПФ, тоді як концентрація АПФ2 зростає. Це підвищує рівень брадикиніну та зумовлює розвиток так званого брадикинінового шторму.

Брадикиніновий шторм

У багатьох пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, розвиваються легкі симптоми, зокрема кашель, підвищення температури тіла і втрата нюху, тоді як в інших прояви інфекції можуть бути відсутніми. Однак у деяких осіб мають місце серйозніші, небезпечні для життя симптоми, що вражають легені, серце і мозок.

Теорія брадикинінового шторму пояснює різноманітність симптомів, які спостерігаються при COVID-19, — від втрати нюху і смаку до утворення гелеподібної речовини у легенях та аномальної коагуляції. Коронавірус SARS-CoV-2 порушує як РАС, так і шляхи калікреїн-кініну, що перешкоджає передачі кисню з легень до крові, а потім і до інших тканин, що є поширеною аномалією у пацієнтів із COVID-19 (Kaplan, Ghebrehwet, 2020).

Порівняння експресії генів у клітинах легень дев'яти інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів та 40 неінфікованих осіб показало, що у разі COVID-19 був зафіксований

надзвичайно високий рівень (підвищений майже у 200 разів) АПФ2 (Jacobson, 2020). Взаємодія вірусу з АПФ2 викликає порушення регуляції брадикиніну. Водночас концентрація АПФ, що бере участь у розщепленні брадикиніну, у хворих на COVID-19 була меншою, ніж у контрольній групі. Пацієнти із COVID-19 порівняно з контролем також мали підвищену регуляцію генів, відповідальних за синтез гіалуронової кислоти — полімеру, який може поглинати воду більш ніж у 1000 разів від своєї ваги, а також знижену регуляцію генів, відповідальних за її деградацію (Garvin et al., 2020).

Отже, порушення на генному рівні регуляції брадикиніну може викликати зниження проникності кровеносних судин, тоді як гіперпродукція гіалуронової кислоти призводить до накопичення її великої кількості гелеподібної речовини в альвеолах (рис. 2). Дана інформація підтверджується патологоанатомічними дослідженнями легень пацієнтів із COVID-19. Тому в певних випадках навіть штучна вентиляція легень не є ефективною процедурою, адже незалежно від кількості кисню, що подається, газообмін у капілярах та альвеолах не відбувається.

Таким чином, модель брадикинінового шторму передбачає надлишкове утворення брадикиніну через збільшення АПФ2-рецепторів, а також при зниженні його деградації через інгібування АПФ (van de Veerdonk et al., 2020).

Грунтуючись на цій моделі, слід зазначити, що симптоми при COVID-19, імовірно, пов'язані зі специфічним розподілом вірусу в тих чи інших тканинах та має

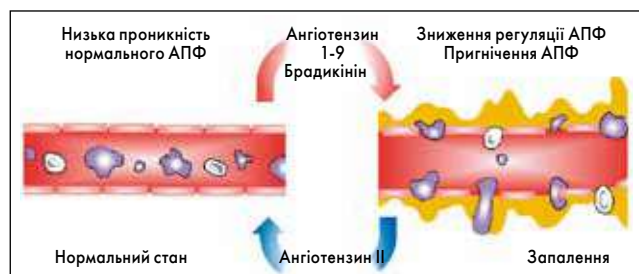


Рис. 1. Вазодилатація судин, порушення проникності та інфільтрація запальних клітин як результат гіперактивації брадикинінової системи

Примітка: Адаптовано за M.R. Garvin et al., 2020.



Рис. 2. Підвищення регуляції гіалуронансинтаз та зниження регуляції гіалуронідаз у поєднанні з брадикинін-індукованою гіперпроникністю мікросудин легень призводить до утворення НА-гідрогелю, який інгібує газообмін в альвеолах хворих на COVID-19

Примітка: НА — гіалуронова кислота.

Довідка «ЗУ»

Комбіновані препарати валсартану компанії ACINO — **Діокор** (валсартан 80/160 мг, гідрохлоротіазид 12,5 мг) та **Діфорс** (валсартан 80/160 мг, амлодипін 5/10 мг) — застосовують для лікування есенціальної АГ в осіб, АТ яких не регулюється монотерапією.

У пацієнтів з АГ валсартан сприяє зниженню АТ, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В більшості осіб після застосування разової дози препарату початок антигіпертензивної активності відзначається у межах 2 год, а максимальне зниження АТ досягається впродовж 4-6 год. Антигіпертензивна дія валсартану зберігається більш як 24 год після приймання разової дози. За умови регулярного використання препарату максимальний терапевтичний ефект зазвичай досягається протягом 2-4 тижнів і утримується на досягнутому рівні під час тривалої терапії.

Валсартан загалом добре переноситься та характеризується сприятливим профілем безпеки, що відповідає БРА (Lou-Meda et al., 2019). При застосуванні у комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження АТ.

Своєю чергою тривала терапія комбінацією амлодипіну/валсартану демонструє хорошу переносимість та забезпечує клінічно значуще і стійке зниження АТ (Hu et al., 2014).

розглядатися в контексті надактивної відповіді організму на брадикинін. Значна частка брадикиніну, що циркулює у крові, має розщеплюватися у легенях під дією АПФ. За наявності COVID-19 відбувається восьмикратне зниження АПФ у мікросудинному легеновому руслі, що спричиняє системні ефекти брадикиніну та зумовлює гетерогенність клінічної симптоматики коронавірусної хвороби (Garvin et al., 2020).

Надлишок брадикиніну також може викликати електролітний дисбаланс, зокрема, призвести до розвитку гіпокаліємії (Zhang et al., 2018). Це може спричинити ангіоневротичний набряк, аритмію, раптову серцеву смерть, діарею та зниження когнітивних функцій, про випадки яких повідомлялося у пацієнтів із COVID-19 (Huang et al., 2020; Guo et al., 2020; Wang et al., 2020). На сьогодні доведено, що гіпокаліємія виникає у тяжких випадках COVID-19 (Lippi et al., 2020).

Аналіз транскриптомів окремих клітин показав, що калікреїн-кінінова система, РАС та система згортання крові коекспресуються із АПФ2 в альвеолярних клітинах (Sidarta-Oliveira et al., 2020). Ці асоціації можуть допомогти прояснити, як зміни в АПФ2, викликані інфекцією SARS-CoV-2, можуть зумовлювати розвиток серйозних клінічних симптомів COVID-19, серед яких набряк легень, СС-дисфункція, тромбоемболія тощо. Експресія АПФ2 та інгібування АПФ також пов'язані зі втратою смаку або нюху. Нарешті, у пацієнтів із COVID-19 часто спостерігаються шкірні висипання, зокрема «ковідно-пальчикові», які, ймовірно, також корелюють із дисфункцією судинної мережі.

Таким чином, патологія COVID-19 зі значною ймовірністю є результатом брадикинінового шторму. Але слід зазначити, що цитокіновий шторм, описаний при тяжкій формі COVID-19 на ранніх стадіях пандемії, не виключає наявності брадикинінового шторму. Як варіант, обидва типи реакцій можуть виникати одночасно при інфекції COVID-19, а з огляду на індукцію інтерлейкіну 2 за допомогою брадикиніну, ці два явища, ймовірно, тісно пов'язані (Kaplan, Berhane, 2021).

Застосування іАПФ та БРА в епоху COVID-19

Як було зазначено вище, пацієнти з супутніми захворюваннями, такими як АГ, ЦД, а також ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН), характеризуються тяжчим перебігом та підвищеним ризиком виникнення ускладнень і смертності через COVID-19 (Shi et al., 2020). Більшість хворих на АГ застосовують блокатори РАС, а саме інгібітори АПФ (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (Vaduganathan et al., 2020). Відомо, що різке припинення терапії може зумовлювати зростання ризику ускладнень / повторних загострень хвороби. В осіб з АГ припинення приймання чи перехід на інший препарат може призвести до повторної АГ і тимчасового неоптимального контролю АТ, що асоційовано з ризиком розвитку СС-подій.

У сучасних настановах рекомендоване використання іАПФ/БРА у пацієнтів із супутніми СС-патологіями, але є припущення щодо підвищення ризику інфікування COVID-19 та тяжкості перебігу захворювання при використанні деяких препаратів (Mahajan et al., 2020). Зокрема, терапія із застосуванням інгібіторів пептидази, таких як іАПФ та інгібітори неприлізину, підвищує концентрацію брадикиніну (Campbell, 2018). Отже, для підтримки нормального АТ організм повинен збалансувати рівні АПФ і АПФ2. Незважаючи на те, що регуляція АПФ/АПФ2 є складним процесом, цілком імовірно, що за відсутності АПФ накопичення ангіотензину I може зумовити посилення регуляції АПФ2 (Ghafouri-Fard et al., 2020).

Передбачається, що оскільки коронавірус прикріплюється до рецептора ангіотензину на поверхні клітини і підвищує синтез АПФ2, потрапляючи за допомогою цієї молекули у клітину, це викликає значне збільшення концентрації брадикиніну (брадикиніновий шторм) та критичні ускладнення, особливо у пацієнтів з АГ, які приймають іАПФ для регулювання АТ.

Наявні на даний час БРА або сартани, як-то валсартан, здатні блокувати цей патологічний процес. Валсартан може сприяти інгібуванню РАС ефективніше, ніж іАПФ, при цьому він не пригнічує АПФ із наступним утворенням надлишкового брадикиніну та не спричиняє розвиток брадикинінового шторму (Torga, 2020).

Вочевидь, потрібні цілеспрямовані проспективні рандомізовані дослідження щодо впливу антигіпертензивних препаратів на перебіг захворювання в осіб, інфікованих SARS-CoV-2. Водночас БРА мають певні переваги у пацієнтів із COVID-19, адже потенційно можуть запобігати розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та появі небажаних ефектів із боку СС-системи (Saavedra et al., 2020).

Підготувала **Олександра Демецька**

Перспективи та можливості сучасної аритмології в Україні

Торік у листопаді в режимі онлайн відбулася XII науково-практична конференція «Дні аритмології в Києві», співорганізаторами якої традиційно стали кафедра функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Інститут серця МОЗ України. Тематику цього наукового заходу було переважно присвячено основним аспектам сучасної стратегії ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) із позицій європейських рекомендацій 2020 р. Також не менш важливою темою стала профілактика життєво небезпечних шлуночкових аритмій. Слід зазначити, що зацікавленість лікарів різного фаху в науковій програмі цього аритмологічного форуму залишається високою незважаючи на онлайн-формат проведення – для участі в конференції попередньо зареєструвалися близько 1 тис. лікарів із різних регіонів України.

ФП – це порушення серцевого ритму, що стало практично буденністю клінічної практики. З іншого боку, ФП є аритмією, яка вкотре доводить, що медицина є і буде мистецтвом лікування. Адже, хоча ФП являє собою лише одне із багатьох відомих порушень серцевого ритму, воно продовжує таїти в собі безліч запитань, на які не завжди є однозначні відповіді.

Чи відновлювати ритм у пацієнта із ФП?



Саме тому на першому симпозиумі аритмологічного форуму назва кожної доповіді, присвяченої ФП, містила в собі запитання. Завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов відповідав на запитання, чи відновлювати ритм у пацієнта із ФП. Зазвичай при виникненні будь-якої пароксизмальної тахікардії лікар насамперед має верифікувати вид даної аритмії та визначити стратегію подальшого лікування. Відповідно до прогностичної класифікації аритмій, ФП належить до таких із помірним ризиком (Fogoros et al., 2018). Це означає можливість виникнення життєво небезпечних аритмій за умови наявності додаткових шляхів проведення або розвитку специфічних для ФП ускладнень, як-от серцева недостатність (СН), тахікардіоміопатія, тромбоемболія.

Також аналіз даних великого шведського реєстру (272 186 пацієнтів) продемонстрував, що вперше діагностована ФП є незалежним фактором ризику загальної смертності. Цікаво, що найвищий відносний ризик смерті спостерігався у жінок різного віку і молодих хворих. Можливо, це було пов'язано з виникненням ФП на тлі інших захворювань, які самі по собі були загрозливими для життя (Andersson et al., 2013).

Одним із ключових питань у разі виникнення ФП є доцільність відновлення та утримання синусового ритму. Це стало предметом багатьох досліджень протягом останніх 20 років. Найбільш авторитетним та масштабним було випробування AFFIRM за участю 4 тис. пацієнтів (Corley et al., 2002). Отримані результати не підтвердили, що стратегія відновлення синусового ритму має переваги над такою контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) – 23,8 vs 21,3%. Відповідно, це вплинуло на рекомендації з лікування ФП, опубліковані 2006 р.

Але існує низка серйозних протиріч стосовно доцільності відновлення та утримання синусового ритму. Так, у кількох клінічних дослідженнях було продемонстровано, що виживаність пацієнтів із синусовим ритмом краща порівняно з такою в осіб із постійною формою ФП (Pedersen et al., 2001). Однак прогноз виживаності погіршується при збереженні синусового ритму за тривалого використання антиаритмічних препаратів. Разом із цим важливе значення для покращення виживаності хворих має тривала антитромботична терапія навіть після відновлення синусового ритму (Gelder et al., 2002; Wyse et al., 2002). Проте слід зауважити, що антиаритмічну терапію не слід використовувати як шлях уникнення приймання антикоагулянтів (Dan et al., 2018).

Наприкінці серпня 2020 р. у межах онлайн-конгресу Європейського товариства кардіологів (ESC) були оприлюднені цікаві результати дослідження EAST-AFNET, які продемонстрували, що саме раннє відновлення і збереження синусового ритму асоційоване зі зниженням смертності. Ідею своєчасного відновлення ритму було підтримано і на конгресі Американської асоціації серця (АНА).

Доцільність кардіоверсії значною мірою залежить від наявності симптомів ФП. В останніх європейських рекомендаціях чітко визначено фактори, які свідчать на користь контролю ритму при симптомній ФП. До них відносять такі, як:

- молодий вік;
- перший епізод або короткий анамнез ФП;
- тахікардіоміопатія;
- помірна дилатація лівого передсердя;
- відсутність супутніх захворювань у стадії декомпенсації;
- труднощі контролю ЧСС;
- вдоволення пацієнта.

Важливо розуміти, що катетерне лікування ФП займає однакові позиції з антиаритмічною терапією, тому треба обов'язково враховувати бажання самого хворого.

Чи показано катетерну абляцію хворим на ФП?



Борис Богданович Кравчук, к. мед. н., завідувач відділення лікування аритмій з рентгенооперативною Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова (м. Київ), розповів, чи показано катетерну абляцію (КА) пацієнтам із ФП. Як зауважив спікер, на сьогодні КА дійсно є доведеною альтернативою постійній антиаритмічній терапії в осіб із ФП. Але, на жаль, перша абляція – не завжди остання. Це може бути пов'язано як з можливістю регенерації міокарда внаслідок його високої здатності до неї або неглибоко зробленої первинної абляції, так і з неповною ліквідацією вогнищ ектопічної активності.

Тригером ФП зазвичай є вогнища фібриляторної активності у легеневиц венах, які за наявності вогнищ фіброзу в міокарді можуть бути субстратом для розвитку різних стійких порушень серцевого ритму, зокрема ФП. Тому протягом останніх 22 років еволюція КА була спрямована саме на вдосконалення методики ліквідації тригера ФП шляхом створення так званого блоку виходу будь-якої електричної активності з легеневиц вен.

На даний час у світі виконано близько 2,5 млн процедур КА, результати яких підсумовані у 18 рандомізованих клінічних дослідженнях. Так, існує дві методики КА:

- радіочастотна абляція;
- кріоабляція.

Основна стратегія радіочастотної абляції – ізоляція легеневиц вен, яка є ефективнішою в пацієнтів, молодших за 65 років. У вищезазначених клінічних дослідженнях було доведено переваги КА над тривалою медикаментозною терапією щодо поліпшення якості життя хворих на ФП (Marrouche et al., 2018; Packer et al., 2018).

Відповідно до останніх рекомендацій ESC, КА показано симптомним пацієнтам із пароксизмальною та персистувальною формами ФП (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Також КА слід розглядати як альтернативну стратегію імплантації штучного водія ритму серця в осіб із ФП-індукованою брадикардією або симптомними поствідновними паузами (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості C).

Метааналіз 13 досліджень дозволив виділити такі предиктори рецидивів ФП після КА (Ganesan et al., 2013):

- дилатація лівого передсердя (ЛП),
- тривалий анамнез ФП;
- похилий вік;
- клапанна патологія;
- персистувальна ФП;
- гіпертонічна хвороба;
- хронічна СН;
- ішемічна хвороба серця (ІХС).

У результаті спільного американсько-британського проекту провідні фахівці розробили шкалу СААР-АФ. Цей інструмент дозволяє спрогнозувати ефективність КА залежно від прогностичних факторів, основне місце серед яких посідає дилатація ЛП (Winkle et al., 2016).

Значна частка успіху КА залежить також від технологічних чинників. З-поміж останніх інновацій, які використовують у НІССХ ім. М.М. Амосова, – система електроанатомічного картування абляції за допомогою математичного індексу ефективності точки абляції та катетерів щільного картування. Система щільного картування – дороговартісна технологія, але вона є ефективною в особливо складних випадках.

Терапевтичні кроки після катетерної абляції



Юрій Іванович Карпенко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 із курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету виступив із доповіддю «А що після абляції?». Безперечно, після проведення КА важливим є тривалий період нагляду за пацієнтом із метою аналізу та контролю ритму серця. Після даної процедури доцільне призначення антиаритмічних препаратів протягом 6–12 тижнів, що знижує ризик розвитку ранніх рецидивів ФП. Моніторинг серцевого ритму проводять за даними повторних електрокардіограм (ЕКГ), холтеровського моніторингу ЕКГ, зовнішніх та імплантованих пристроїв (як-то смартфони, петльові реєстратори тощо). Обов'язковий огляд хворого та аналіз історії аритмій за ранній післяопераційний період проводять через три місяці після абляції, а надалі – щороку та за потреби.

Всім пацієнтам, незалежно від кількості й тяжкості факторів ризику тромбоемболічних подій, призначають антикоагулянти принаймні на два місяці. Рішення щодо подальшого застосування антикоагулянтів або їхньої відміни приймають у кожному випадку індивідуально. За наявності атріопатії рекомендоване пожиттєве використання антикоагулянтів через ризик розвитку кардіоемболічного інсульту. Також після КА треба чітко відслідковувати можливий розвиток ускладнень. Зокрема, в ранньому післяопераційному періоді найбільш драматичною є езофагально-передсердна фістула. У віддаленому періоді ймовірно виникнення стенозу легеневиц вен.

Що можна назвати раннім рецидивом після КА? Це виникнення будь-якої аритмії (ФП, тріпотіння передсердь, передсердної тахікардії) тривалістю довше ніж 30 с упродовж перших трьох місяців після абляції. Ранні рецидиви виникають у половини хворих, але не є маркерами невдалої абляції. Відомо, що перші два місяці після даної процедури є так званим сліпим періодом, тому сучасні міжнародні настанови з лікування ФП не рекомендують повторне виконання КА у перші три місяці (Liang et al., 2018).

Слід зауважити, що результати масштабного дослідження SABANA продемонстрували зменшення не тільки кількості рецидивів, але також їхньої загальної тривалості. Це суттєво знижує ризик тромбоемболій у даній популяції хворих (Poole et al., 2020).

Дуже складним є питання визначення показань для проведення повторної КА. При цьому не менш важко встановити об'єм повторного втручання, а також на якій кількості процедур зупинитися за умови наявності рецидивів аритмії. Так, у дослідженні STAR AF II показано, що як при пароксизмальній, так і при персистувальній формі ФП абсолютно достатньо провести ізоляцію легеневиц вен без додаткових лінійних абляцій (Verma et al., 2015). Це означає, що універсальною стратегією повторних КА є реізоляція легеневиц вен. Проте кожна повторна процедура завжди індивідуальна і потребує ретельного аналізу й вибору додаткової методики для підвищення ефективності КА.

Достатньо високим є ризик рецидиву ФП за наявності фіброзу передсердь, що є субстратом для виникнення аритмії (Marrouche et al., 2014). З метою виявлення ступеня фіброзу в багатьох українських клініках використовують магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця із контрастуванням гадолінієм, дані якої значною мірою корелюють із результатами електроанатомічного картування (Tomas et al., 2019).

Дуже важливим етапом діагностики під час МРТ серця є аналіз локальної скоротливості ЛП (стрейн-аналіз). Він дозволяє оцінити внутрішньопередсердну дисинхронію (часову різницю між піками скорочення окремих сегментів ЛП) — один з основних критеріїв ефективності КА. Так, цей показник є більш високоспецифічним та чутливим маркером імовірності виникнення рецидивів ФП, ніж ступінь фіброзу в ЛП.

Відомо, що найпотужнішим предиктором рецидиву ФП після КА є базальний стрейн ЛП, який можна оцінити за допомогою ехокардіографії (Yasuda et al., 2015). Якісно проведене обстеження дозволяє визначити кандидатів для виконання КА. Разом із цим кожен хворий на ФП потребує індивідуального підходу, який полягає у знаходженні «золотої середини» між бажанням лікаря зберегти синусовий ритм і доцільністю його збереження за допомогою сучасних медикаментозних та інтервенційних методик.

Продовження розгляду основних лікувальних стратегій в осіб із ФП та коморбідними станами відбулося в межах симпозиумів «Пріоритети первинної та вторинної профілактики ускладнень у пацієнтів із ФП» та «Практичні аспекти застосування прямих пероральних антикоагулянтів».

Основні аспекти ЕКГ-діагностики та фармакотерапії



Своєрідним підсумком ключових аспектів ЕКГ-діагностики та медикаментозного лікування ФП стала доповідь **завідувача кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н., доцента Михайла Степановича Сороківського**. Лектор зазначив, що в останніх рекомендаціях ESC з'явилися поняття «клінічна» та «субклінічна» ФП.

1. «Клінічна» ФП — це симптомна чи безсимптомна ФП, що задокументована на «поверхневій» ЕКГ (звичайна 12-канальна ЕКГ, холтеровський моніторинг ЕКГ або прилади для подійного моніторингу ЕКГ).

2. «Субклінічна» ФП характеризується відсутністю клінічних симптомів та незафіксованою ФП на ЕКГ, але наявні епізоди високої ЧСС у передсердях (≥ 175 уд./хв) тривалістю понад 5 хв (AHRE), що зафіксовані імплантованими пристроями.

Крім того, існує поняття мікро-ФП — короткий епізод більш як чотирьох послідовних надшлуночкових скорочень із нерегулярними інтервалами R-R, відсутністю зубців Р, але тривалість цих епізодів становить менш ніж 30 с (Johnson et al., 2019). Труднощі диференційної ЕКГ-діагностики ФП можуть виникати у разі частоті передсердної екстрасистолії, блокованих передсердних екстрасистол, порушення атріовентрикулярної провідності тощо.

Що стосується вибору лікувальної тактики при ФП, базовою терапією для всіх таких пацієнтів є стратегія контролю ЧСС переважно за допомогою β -блокаторів. Також цій тактиці віддають перевагу в безсимптомних чи малосимптомних хворих на ФП.

Відповідно до останніх рекомендацій ESC, стратегія контролю ритму необхідна для поліпшення симптомів та якості життя у пацієнтів із симптомною ФП (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). За даними клінічних досліджень, найефективнішим антиаритмічним препаратом є аміодарон. Він є безпечнішим стосовно розвитку проаритмогенних ефектів, ніж флекаїнід і пропафенон, проте протипоказаний у разі клінічно вираженого гіпертиреозу. Дієвим препаратом для запобігання рецидивів ФП також є флекаїнід, але його не можна застосовувати при ІХС та СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), блокаді лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), зниженій швидкості клубочкової фільтрації (< 35 мл/хв/м²).

Первинна профілактика раптової серцевої смерті

Важливою частиною наукової програми конференції став симпозиум, присвячений профілактиці раптової аритмічної смерті. Зокрема, у своїй доповіді професор **О.Й. Жарінов** висвітлює основні аспекти первинної профілактики раптової серцевої смерті (РСС).

Відомо, що 25% випадків смерті від серцево-судинних захворювань зумовлені РСС. Основними причинами її виникнення є:

1. Структурна хвороба серця (ІХС, дилатаційна кардіоміопатія).
2. «Електричні» хвороби серця (синдром Бругада, синдром ранньої реполяризації шлуночків, синдром QT).

3. Субклінічні ураження міокарда (гіпертрофічна кардіоміопатія, аритмогенна дисплазія правого шлуночка).

4. Минулі та ятрогенні фактори (електролітний та вегетативний дисбаланс).

У пацієнтів зі структурною хворобою серця обов'язково треба проводити стратифікацію ризику за допомогою неінвазивних методів діагностики, як-то ЕКГ, холтеровське моніторування ЕКГ. Так, серед патогенетичних чинників РСС слід виділити шлуночкові порушення ритму, зокрема шлуночкову тахікардію (ШТ) із переходом у фібриляцію шлуночків (ФШ) та брадиаритмії на тлі гострої ішемії міокарда, СН або захворювань клапанів серця (Kirchhof et al., 2006).

Важливий параметр для оцінки ризику РСС — ФВ ЛШ, значне зниження якої ($< 30\%$) зумовлює підвищення частоти РСС (Gorgels et al., 2003). ФВ ЛШ є ключовою для визначення показань для застосування імплантованого кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) з метою первинної профілактики РСС. Так, у рекомендаціях ESC (2016) зазначено, що у пацієнтів з ІХС (окрім ІМ упродовж останніх 40 днів) або дилатаційною кардіоміопатією, ускладненою СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) II–III функціонального класу зі зниженою ФВ ЛШ ($\leq 35\%$) на тлі оптимальної фармакотерапії протягом трьох місяців та з очікуваною тривалістю життя понад одного року доцільним є застосування ІКД з метою первинної профілактики РСС.

Варто підкреслити, що рекомендації Американської колегії кардіологів (ACC) із профілактики РСС майже не відрізняються від таких ESC, але мають певні уточнення стосовно показань для ІКД-терапії. Зокрема, у хворих на СН із ФВ ЛШ $\leq 40\%$ потрібно враховувати наявність пароксизмів нестійкої ШТ та індукцію стійкої ШТ при електрофізіологічному дослідженні. Крім того, безсимптомним пацієнтам із ІХС та СН зі зниженою ФВ ЛШ $\leq 30\%$ однозначно показане застосування ІКД.

Окремою групою є хворі на гіпертрофічну кардіоміопатію, в яких можна виділити «великі» (перенесена зупинка серця, епізод ФШ або стійкої ШТ) та «малі» (неадекватна відповідь АТ на навантаження, РСС у сім'ї, нестійка ШТ, товщина стінки ЛШ > 30 мм, незрозуміле синкопе, індуковане навантаженням) фактори ризику РСС. Наявність одного «великого» або двох «малих» чинників ризику є показанням для ІКД (Gussak et al., 2008).

Сучасні принципи ІКД-терапії

Про сучасні принципи ІКД-терапії розповів **к. мед. н. Яніс Юрійович Думліс (компанія Medtronic, Росія)**. Завдяки численним клінічним випробуванням було доведено високу ефективність ІКД-терапії у зниженні загальної смертності серед пацієнтів із СН. Результати останніх досліджень і метааналізів вкотре підтвердили, що ІКД залишається золотим стандартом профілактики РСС незважаючи на досягнення медикаментозного лікування СН. Проте існує проблема неповноцінного використання ІКД у клінічній практиці навіть у високо-розвинених країнах.

Так, 2019 р. були опубліковані результати аналізу шведського реєстру, що включав пацієнтів за період із 2000 по 2016 рр. Ці хворі потребували ІКД-терапії з метою первинної профілактики РСС. Було виявлено, що лише 10% пацієнтів із показаннями для застосування ІКД отримували необхідний пристрій. При цьому на тлі ІКД-терапії спостерігалось зниження ризику загальної смертності на 27% і на 12% протягом 1 та 5 років спостереження відповідно.

Слід відзначити, що результати дослідження Improve SCA, проведеного в 17 країнах, що розвиваються, засвідчили 49% зниження ризику загальної смертності при використанні ІКД-терапії з метою первинної профілактики.

При ІКД важлива стратегія мінімізації кількості нанесених розрядів, які слід застосовувати тільки при ФШ або поліморфній ШТ (обґрунтовані розряди). Зокрема, непотрібними є такі розряди, що наносять у разі розвитку шлуночкових порушень ритму, та які можуть бути усунені самостійно або ж за допомогою антитахікардитичної стимуляції (АТС).

Сучасна тактика мінімізації розрядів КД полягає насамперед в їхньому правильному програмуванні. Зокрема, необхідно забезпечити чітке розрізнення шлуночкових і надшлуночкових тахіаритмій, зокрема зону детекції ФШ на максимально великих частотах. Слід максимально позбавити пацієнта необґрунтованих шоків, пов'язаних із нанесенням розряду в разі детекції різноманітних некардіальних шумів (оверсенсінг-Т-хвилі або шуми внаслідок перелому електрода). Як показали дані дослідження MADIT-RIT, використання будь-якої стратегії мінімізації шоків приводить до зниження ризику нанесення необґрунтованих шоків розрядів на 75%.

Крім того, важливою функцією сучасного ІКД є АТС, що дозволяє запобігти шоківому розряду. Так, у дослідженні PAINFREE RX (2001) вперше було доведено, що 93% всіх аритмій, детектованих у зоні ФШ, можуть бути усунені за допомогою АТС. Підтвердженням цих даних стали результати наступного випробування PAINFREE RX II, де 72% швидких ШТ були усунені без шоківих розрядів. Нещодавній метааналіз трьох великих рандомізованих клінічних досліджень довів високу ефективність АТС для купірування мономорфних ШТ.

Завершився симпозиум інтерактивним майстер-класом стосовно визначення показань для застосування ІКД при шлуночкових аритміях, який провів **доцент кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, к. мед. н. Віктор Олександрович Куць**.

Особливості застосування кардіоресинхронізувальної терапії

Перспективним методом сучасного лікування СН є кардіоресинхронізувальна терапія (КРТ), про особливості якої та власний досвід її застосування розповів професор **Ю.І. Карпенко**. За словами спікера, КРТ з імплантацією лівошлуночкового електрода у венозну систему серця є високоефективним методом лікування пацієнтів із блокадою ЛНПГ, зниженою ФВ ЛШ ($\leq 35\%$) та шириною комплексу QRS більш ніж 130–150 мс.

Як відомо, серед основних видів лівошлуночкової стимуляції розрізняють:

- трансвенозну;
- ендокардіальну;
- епікардіальну.

На сьогодні переважно використовують трансвенозну (через коронарний синус) лівошлуночкову стимуляцію. Її методика досить добре вивчена, хоча має певні недоліки (як-то дислокація електродів, діафрагмальна стимуляція тощо).

Власні результати професора Ю.І. Карпенка щодо порівняння ефективності ендо- та епікардіальної стимуляції серця свідчать про принципове покращення загального стану пацієнтів із СН (за рахунок зменшення об'єму ЛШ, тривалості комплексу QRS, підвищення ФВ ЛШ) у разі ендокардіальної стимуляції. Негативним моментом у цій групі хворих було збільшення кількості інсультів (4,8 vs 1,6%).

Незважаючи на досягнення КРТ, від 20 до 40% хворих є нонреспондерами, тобто не мають адекватної відповіді на даний метод лікування. Саме тому впродовж останніх десятиліть стрімко розвиваються альтернативні технології стимуляції серця (селективна стимуляція пучка Гіса, ЛНПГ, ендокардіальна лівошлуночкова стимуляція) в пацієнтів із СН та порушенням провідності. На відміну від традиційної стимуляції правого шлуночка та класичної КРТ, стимуляція пучка Гіса або ЛНПГ не змінює геометрію активації лівого та правого шлуночків і забезпечує фізіологічне поширення імпульсу по провідній системі серця.

Вперше методику селективної стимуляції пучка Гіса у клінічній практиці застосував кардіолог-електрофізіолог А. Дешмукх 2000 р. у 18 хворих із постійною формою ФП та зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$) після деструкції атріовентрикулярного вузла. Стимуляція пучка Гіса технічно була можлива тільки у 66% випадків. При цьому відзначалося достовірне збільшення ФВ ЛШ із 20 ± 9 до $31 \pm 11\%$.

Надалі методику селективної стимуляції ПГ удосконалив кардіолог-електрофізіолог П. Віджаяраман. На сьогодні це основна стратегія лікування СН із порушенням провідності.

Професор Ю.І. Карпенко провів 68 пацієнтам стимуляцію пучка Гіса та ЛНПГ при КРТ за показаннями. Технічно успішною (нормалізація ширини комплексу QRS, зменшення механічної систоли ЛШ) ця методика виявилася у 68,4 та 80% хворих відповідно. Під час процедури проводили інтраопераційну ехокардіографію, що дало можливість швидко досягти повної нормалізації механічної систоли (швидкої та синхронної активації всього ЛШ) та контролювати позицію електродів суворо субендокардіально з метою чіткого стимулювання саме провідної системи серця. В результаті респондерами для КРТ стали 90% хворих, в яких вже через кілька днів спостерігалось суттєве збільшення ФВ ЛШ (із 27 ± 7 до $42 \pm 10\%$).

Таким чином, ця науково-практична конференція стала чудовою можливістю для ознайомлення значної кількості українських лікарів різних спеціальностей з новітніми досягненнями медикаментозного та інтервенційного лікування в галузі сучасної аритмології.

Підготувала **Людмила Онищук**



**Затверджений
за 7 показаннями.
Досліджений
у пацієнтів віком
від 2 до 87 років**



- перевірена ефективність → передбачуваний результат⁴⁻⁹
- надійний профіль безпеки⁴⁻⁹
- не викликає утворення нейтралізуючих антитіл,
що забезпечує довгостроковий контроль
ревматологічних захворювань¹⁰⁻¹²
- підходить широкому профілю пацієнтів
з різними ревматологічними захворюваннями



Література: 1. K Malm, S Bergman, M Andersson, et al. Quality of life in patients with established rheumatoid arthritis: A phenomenographic study. SAGE Open Medicine Volume 5: 1–8 2. M Prince, M Geerdink, M Borsboom, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69:138–142. 3. M Boeri, B Szegvari, B Hauber, et al. From drug-delivery device to disease management tool: a study of preferences for enhanced features in next-generation self-injection devices. Patient Preference and Adherence 2019;13 1093–1110 4. I Foeldvari, T Constantin, J Vojinović, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:125 5. S Arends, E Brouwer, M Efde, et al. Long-term drug survival and clinical effectiveness of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in daily clinical practice. Clinical and Experimental Rheumatology 2017; 35: 61–68 6. P Santos-Moreno, G Sánchez-Vanegas Clinical Effectiveness and Safety of Treatment With Anti-Tumor Necrosis Factor α Drugs in a Cohort of Colombian Patients With Rheumatoid Arthritis. JCR: Journal of Clinical Rheumatology 2019 7. AS Paller, EC Siegfried, DM Pariser, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2016;74:280–7. 8. K. de Vlam, C Boone, the PROVE Study Group. Treatment adherence, efficacy, and safety of etanercept in patients with active psoriatic arthritis and peripheral involvement in Belgium for 66 months (PROVE study). Clinical and Experimental Rheumatology 2015; 33: 624–631. 9. M Dougados, DE van der Heijde, J Sieper, et al. Effects of Long-Term Etanercept Treatment on Clinical Outcomes and Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 104-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled Stud. Arthritis Care & Research Vol.69, No.10, Oct.2017, pp 1590–1598, 2017, American College of Rheumatology 10. M Jani, H Chinoy, RB Warren, et al. Clinical Utility of Random Anti-Tumor Necrosis Factor Drug-Level Testing and Measurement of Antidrug Antibodies on the Long-Term Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatology Vol. 67, No. 8, Aug. 2015, pp 2011–2019 11. RJ Moorts, RM Xavier, CC Mok, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. PlosOne. 2017;12:e0175207. 12. EG Favalli, F Pregnotato, M Biggioggero, et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. Arthritis Care & Research Vol. 68, No. 4, April 2016, pp 432–439 DOI 10.1002/acr.22788, VC 2016, American College of Rheumatology 13.EMA approval for Enbrel доступно за посиланням http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf станом на 22.02.2021 14. B Hassett, E Singh, E Mahgoub, et al. Manufacturing history of etanercept (Enbrel®): Consistency of product quality through major process revisions, 2018. mAbs, 10:1, 159–165, DOI: 10.1080/19420862.2017.1388483

ЕНБРЕЛ® (етанерцепт): Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнений шприц містить 25 мг або 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнена ручка містить 50 мг етанерцепту; 4 попередньо наповнені шприци по 0,5 мл (25 мг) або по 1 мл (50 мг), або 4 попередньо наповнені ручки по 1 мл (50 мг), 4 тампони зі спиртом у пластиковому контейнері; пластиковий контейнер у картонній коробці. **Показання до застосування:** Ревматоїдний артрит: у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту від помірного до тяжкого ступеня в дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи метотрексат (за відсутності протипоказань), є недостатньою. Препарат можна призначати у вигляді монотерапії у разі непереносимості метотрексату або у випадках, коли тривале лікування метотрексатом є недоцільним. Також показаний для лікування тяжкого активного і прогресуючого ревматоїдного артриту в дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом. **Ювенільний ідіопатичний артрит:** Лікування поліартриту (ревматоїдний фактор позитивний або негативний) та поширеного олігоартриту в дітей та підлітків віком від 2 років, у яких спостерігається відома непереносимість або недостатня відповідь на терапію метотрексатом. Лікування псоріатичного артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на терапію метотрексатом. **Лікування ентезит асоційованого артриту** в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на традиційну терапію. **Псоріатичний артрит:** лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту в дорослих у разі недостатньої відповіді на терапію базовими протиревматичними препаратами. **Аксіальний спондилоартрит.** лікування дорослих з тяжким активним анкілозним спондилітом у разі недостатньої ефективності традиційної терапії. **Нерентгенологічний аксіальний спондилоартрит:** лікування дорослих пацієнтів з тяжкою стадією нерентгенологічного аксіального спондилоартриту з об'єктивними симптомами запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати МРТ, які мають недостатню відповідь на лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЛ). **Бляшковий псоріаз:** лікування дорослих пацієнтів із бляшковим псоріазом помірного або тяжкого ступеня та протипоказанням до застосування або непереносимістю іншої системної терапії, що включає циклоспорин, метотрексат, псорален та ультрафіолетове опромінення А (PUVA-терапія), або якщо це лікування було неефективним. **Бляшковий псоріаз у дітей:** лікування хронічного тяжкого бляшкового псоріазу в дітей віком від 6 років, у яких при застосуванні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над захворюванням або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Наявність у пацієнтів активних інфекційних процесів, включаючи хронічні або локальні інфекції, на момент початку лікування препаратом. **Спосіб застосування та дози:** Ревматоїдний артрит: Рекомендована доза становить 25 мг препарату два рази на тиждень. Альтернативно можна застосовувати дозу 50 мг 1 раз на тиждень, яка має доведену безпеку та ефективність. **Псоріатичний артрит, анкілозний спондиліт та нерентгенологічний аксіальний спондилоартрит.** Рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Для всіх вищезазначених показань наявні дані дають змогу припустити, що клінічна відповідь на застосування препарату зазвичай з'являється протягом 12 тижнів від початку лікування. Якщо у пацієнта відсутня відповідь на лікування протягом цього періоду часу, необхідно уважно переглянути доцільність продовження такої терапії. **Бляшковий псоріаз.** Рекомендована доза становить 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Альтернативно Енбрел® можна застосовувати по 50 мг 2 рази на тиждень впродовж не більше 12 тижнів. Надалі у разі необхідності лікування можна застосовувати дозу 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Терапію препаратом слід продовжувати до досягнення ремісії, впродовж періоду не більше 24 тижнів. Для деяких дорослих пацієнтів може бути доцільним лікування, що триває понад 24 тижні. **Більш дет. – див. інстр.** **Побічні реакції:** найчастіше повідомлялося про розвиток побічних реакцій у вигляді реакцій у місці введення (такі як кровотеча у місці проколювання, почервоніння, свербіж, набряк, біль), інфекцій (такі як інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, інфекції шкіри, інфекції сечового міхура), алергічних реакцій, свербіжу, лихоманки та утворення антитіл. **Більш дет. – див. інстр.** Особливості застосування: повідомлялося про випадки виникнення активного туберкульозу, в тому числі міліарного туберкульозу та туберкульозу позалегенової локалізації, у пацієнтів, які отримували Енбрел®. Повідомлялося про випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів, які були раніше інфіковані вірусом гепатиту В і отримували супутнє лікування антагоністами ФНП. Препарат слід із обережністю призначати пацієнтам з гепатитом С в анамнезі. **Більш дет. – див. інстр.** **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** у дорослих пацієнтів на фоні одночасного лікування з анакірою спостерігалось підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки один з препаратів (за даним і анамнезу). Комбінація препарату з анакірою не продемонструвала підвищеної клінічної користі, тому вона не рекомендується до застосування. У клінічних дослідженнях супутнє застосування абатацепту і препарату призводило до підвищення частоти виникнення тяжких побічних реакцій. Така комбінація не продемонструвала підвищеної клінічної користі і тому не рекомендується до застосування. **Більш дет. – див. інстр.** **Фармакологічні властивості:** етанерцепт – химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (клітин яєчника китайського хомяка) як системи експресії. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення: № UA/16786/01/01 затверджено Наказом МОЗУ № 1192 від 21.06.2018 р.; Зміни внесені Наказом МОЗУ № 2313 від 12.10.2020 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park» Тел. (044) 391-60-50.

Місце оригінального етанерцепту в лікуванні ревматичних захворювань

Ревматичні захворювання суттєво знижують якість життя пацієнтів та призводять до значних витрат на охорону здоров'я. Відкриття біологічних препаратів стало революцією в терапії осіб із ревматичними захворюваннями, у патогенезі яких ключову роль відіграють автоімунні процеси. На сьогодні біологічні засоби посіли стале місце в міжнародних рекомендаціях завдяки доведеній ефективності, й потреба в них постійно зростає. Серед таких стратегій терапії слід відзначити оригінальний препарат етанерцепту Енбрел®, який було схвалено Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) ще 2000 р. для застосування в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА).

Фармакологічний профіль

Етанерцепт — химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин (ФНП) людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин яєчника китайського хом'яка як системи експресії.

Як відомо, ФНП — цитокін, що відіграє основну роль у розвитку запального процесу при РА. Підвищений рівень ФНП також виявляється у синовіальній оболонці та псоріатичних бляшках пацієнтів із псоріатичним артритом, а також у сироватці крові та синовіальній рідині осіб з анкілозивним спондилітом. Інфільтрація псоріатичної бляшки запальними клітинами, включно з Т-клітинами, призводить до підвищення рівня ФНП у місцях пошкодження псоріатичним процесом порівняно з неуразженими ділянками шкіри.

Фармакологічний профіль етанерцепту є добре вивченим (Culy, Keating, 2002; Dhillon et al., 2007). Етанерцепт — конкурентний інгібітор зв'язування ФНП із його поверхневими клітинними рецепторами, а отже, пригнічує біологічну активність ФНП. Він зв'язується як із ФНП-α, так і з ФНП-β (лімфотоксин), тим самим блокує його взаємодію з рецепторами клітинної поверхні, послаблює або запобігає розвитку ФНП-опосередкованих прозапальних ефектів. Таким чином, етанерцепт перешкоджає виникненню клітинної відповіді, опосередкованої ФНП, за рахунок його біологічної інактивації. Препарат також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному напрямку (як-то цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази), та стимулюються або регулюються ФНП.

У пацієнтів, які страждають на РА, етанерцепт зумовлює зміни, що корелюють із поліпшенням перебігу захворювання (Culy, Keating, 2002):

- знижує рівень прозапальних цитокінів та інших розчинних медіаторів, таких як інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-1 і матриксні металопроїнази;
- сприяє зниженню експресії ІЛ-1β та накопиченню Т-клітин, позитивних за хемокиновими рецепторами.

Після підшкірної ін'єкції етанерцепт повільно всмоктується, при цьому середня пікова концентрація в сироватці крові досягається між 53 і 62 год після повторного введення. Він повільно елімінує з організму з періодом напіввиведення 70 год у осіб із РА (Zhou, 2005). Профіль стаціонарної концентрації в часі аналогічний при використанні 50 мг один раз на тиждень або 25 мг двічі на тиждень (Nestorov et al., 2004).

Фармакокінетичні властивості етанерцепту не залежать від статі, віку або етнічної належності, наявної серцевої або ниркової недостатності. Вони також не змінюються при одночасному призначенні метотрексату або варфарину (Combe, 2008).

Клінічне застосування

На сьогодні схвалено сім показань для застосування етанерцепту, зокрема у дітей (Paller et al., 2016; FDA, 2020). Також на даний час проведено понад 480 клінічних випробувань даного препарату, ~65 з яких є активними (або незабаром будуть) (Chen et al., 2016; Lee et al., 2017; Alexeeva et al., 2021). Результати численних рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували ефективність етанерцепту щодо поліпшення ознак і симптомів РА та інших запальних артритів: ювенільного ідіопатичного (ЮІА), псоріатичного артриту, анкілозивного спондиліту, аксіального спондилоартриту, бляшкового псоріазу тощо.

Починаючи з 1997 р., застосуванню етанерцепту в пацієнтів віком від 2 до 87 років присвячено більш як 8300 публікацій (Moreland et al., 1997; Spencer-Green, 2000; Combe, 2008; Foeldvari, et al., 2019). Тривалість терапевтичного впливу етанерцепту становить вже понад 5,5 млн пацієнто-років, і цей показник постійно зростає.

Оригінальний препарат етанерцепту Енбрел® має надійний терапевтичний потенціал та на основі успішного 20-річного досвіду демонструє сприятливий профіль безпеки й широку сферу застосування. Дослідження даного лікарського засобу тривають.

Порівняльна ефективність інгібіторів ФНП та профіль безпеки при РА

РА — хронічне захворювання, яке може призвести до значного ураження кісток і хрящів та, відповідно, функціональної інвалідності. Синтетичні базисні протиревматичні препарати, які модифікують перебіг хвороби (DMARD), представляють собою традиційну терапію РА. Вони впливають на процес патології, сповільнюючи руйнування суглобів та кісток.

Однак є частка пацієнтів, особливо зі встановленим РА, в яких DMARD можуть лише частково контролювати перебіг захворювання. Своєю чергою біологічні агенти разом із DMARD або у вигляді монотерапії успішно застосовують для лікування таких складних клінічних випадків.

У довгостроковому обсерваційному ретроспективному дослідженні вивчали ефективність і безпеку інгібіторів ФНП (іФНП), як-от етанерцепт (Енбрел®), інфліксимаб, адаліумаб, а також виживання пацієнтів (n=178) віком від 18 років зі встановленим РА, які вперше отримували зазначену терапію. Загалом 74 хворих застосовували терапію інфліксимабом, 75 — адаліумабом та 29 — етанерцептом. Кожен учасник перебував під наглядом протягом восьми років (Papadopoulos et al., 2019).

У даній когорті пацієнтів із РА терапія трьома іФНП супроводжувалася швидким і стійким клінічним поліпшенням. Зокрема, частота доброї/помірної відповіді, згідно із критеріями Європейської протиревматичної ліги (EULAR), у перші шість місяців становила:

- для інфліксимабу — 82%;
- адаліумабу — 89,6%;
- етанерцепту — 95,6%.

Водночас застосування інфліксимабу було пов'язане зі значно нижчим виживанням порівняно з етанерцептом (p=0,019) та адаліумабом (p=0,003). Частота відміни лікування через вісім років становила 80% у пацієнтів, які приймали інфліксимаб, 61,4% — адаліумаб та 47,6% — етанерцепт. Системні алергічні реакції та інфекції достовірно частіше зустрічалися у групі хворих, які перебували на терапії інфліксимабом. Однак значних відмінностей між трьома препаратами щодо серйозних інфекцій не виявлено.

За отриманими результатами дослідники дійшли висновку, що іФНП є ефективним варіантом лікування РА із прийнятним профілем безпеки. Водночас етанерцепт (Енбрел®) продемонстрував кращі показники як за частотою доброї/помірної відповіді, так і стосовно переносимості.

Окрім того, за даними 24-місячного спостережного когортного аналізу 435 пацієнтів із РА, які отримували терапію іФНО, використання етанерцепту (Енбрелу) в дозі 50 мг супроводжувалося вищою частотою досягнення ремісії порівняно з адаліумабом та інфліксимабом (Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019). Хворі отримували терапію етанерцептом — ін'єкційним розчином 50 мг у попередньо заповненому шприці (n=81), інфліксимабом (n=107), адаліумабом (n=108) або голіумабом (n=47) протягом 24 місяців.

При застосуванні терапії етанерцептом (50 мг) середня різниця між вихідним аналізом активності патології та оцінкою активності захворювання 28 суглобів наприкінці періоду спостереження становила 1,7, тоді як для голіумабу, адаліумабу й інфліксимабу — 1,41; 1,1 та 0,96 відповідно (p=0,001). Окрім того, медіана різниці між базовою й остаточною анкетами оцінки стану здоров'я була 1,66 для етанерцепту (50 мг), 1,3 — голіумабу, 1,24 — адаліумабу та 1,07 — інфліксимабу (p=0,0005).

Загалом найвищу частоту ремісії та найнижчу — небажаних явищ було зареєстровано у групі пацієнтів, які отримували етанерцепт у дозі 50 мг.

Ювенільний ідіопатичний артрит: результати дослідження CLIPPER

ЮІА — гетерогенна група, що об'єднує різні захворювання із проявами артриту одного та більше суглобів нез'ясованої етіології тривалістю понад шість тижнів у дітей до 16 років (Del Giudice et al., 2017). ЮІА є діагнозом виключення і охоплює досить неоднорідну когорту пацієнтів. Однак найбільш виражені клінічні та лабораторні прояви у цих хворих дозволяють об'єднати їх у кілька категорій ЮІА відповідно до критеріїв Міжнародної ліги ревматологічних асоціацій (ILAR) (Petty et al., 2004).

Для кількох категорій ЮІА є власні рекомендації щодо ведення пацієнта та режиму терапії (Ringold et al., 2019). Зокрема, осіб із поліартикулярним ЮІА, які не мають системних проявів, можна лікувати як нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), так і внутрішньосуглобовими ін'єкціями глюкокортикоїдів у межах терапії першої лінії залежно від наявності несприятливих прогностичних факторів.

Слід зазначити, що не всі хворі достатньою мірою реагують на метотрексат, а деякі не переносять його через побічні ефекти (Bulatovic et al., 2011; Klein et al., 2012). Відповідно до міжнародних рекомендацій, пацієнти з непереносимістю метотрексату мають право на лікування біологічними засобами. При цьому етанерцепт залишається одним із найбільш часто використовуваних препаратів іФНП в осіб з ЮІА (Alexeeva et al., 2021).

Із цього приводу інтерес представляють результати 2-річного відкритого дослідження CLIPPER, в якому оцінювали ефективність та безпеку етанерцепту (Енбрелу) в 127 дітей із поширеним олігоартркулярним ЮІА, ентезисоціюваним і псоріатичним артритом. Пацієнтів лікували етанерцептом у дозі 0,8 мг/кг один раз на тиждень, але не більше ніж 50 мг на тиждень. Хворі, які отримали хоча б одну дозу етанерцепту і завершили участь у CLIPPER (приблизно протягом двох років), мали право на включення у 8-річне розширене дослідження CLIPPER 2 (n=109), що триває.

Основна кінцева точка CLIPPER — відсоток пацієнтів, які досягли відповіді за адаптованою дитячою шкалою ACR30 до 12-го тижня. Кінцеві точки ефективності, оцінені на сьогодні (24 і 48 місяців у CLIPPER та CLIPPER 2 відповідно), включали ключові показники ЮІА, а також критерії відповіді ЮІА за шкалами ACR і JADAS. Результати безпеки передбачали повідомлення про інфекційні ускладнення, злоякісні новоутворення та інші небажані ефекти, пов'язані з лікуванням.

Згідно з 6-річними проміжними результатами 2-річного відкритого дослідження CLIPPER і його довгострокового продовження CLIPPER 2, показане тривале збереження ефективності й безпеки терапії етанерцептом (Енбрелом) при всіх трьох наведених підтипах ЮІА (Foeldvari et al., 2019). Препарат продемонстрував хорошу переносимість при тривалому застосуванні — загальна частота несприятливих явищ була однаковою у всіх категоріях ЮІА та мала тенденцію до зниження за 6-річний період спостереження.

Висновки

Таким чином, станом на 2020-й рік можна дійти таких висновків щодо клінічної ефективності та профілю безпеки оригінального етанерцепту — препарату Енбрел®:

1. Доведені клінічні переваги при ревматичних захворюваннях (van Dartel et al., 2013; Scott, 2014; Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019).
2. Довгострокова ефективність за всіма показниками (Kemeny et al., 2015; Foeldvari et al., 2019).
3. Переносимість за всіма параметрами (Hetland et al., 2010; Windschall et al., 2016; Papadopoulos et al., 2019).
4. Згідно з даними клінічного реєстру, терапія етанерцептом пов'язана з нижчим ризиком розвитку серйозних інфекцій порівняно з адаліумабом та інфліксимабом (van Dartel et al., 2013; Santos-Moreno, Sanchez-Vanegas, 2019).
5. Немає клінічно значущої імуногенності — препарат характеризується відсутністю утворення нейтралізуювальних антитіл (Vincent et al., 2013; Jani et al., 2015).
6. Гнучкий вибір терапевтичних схем, короткий період напіввиведення (~3 дні), широкий вибір індивідуальних варіантів дозування та введення.

Підготувала **Олександра Демецька**

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

PP-ENB-UKR-0010

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

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



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

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор:

АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання,

діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

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

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

Кардіометаболічний пацієнт у період пандемії COVID-19

За результатами фахової школи Всеукраїнської асоціації кардіологів «Кардіологічний пацієнт із коморбідною та супутньою патологією – погляд експертів різних спеціальностей» (1-2 лютого 2021 року)

Всесвітня пандемія COVID-19, яка триває вже більше року, зумовила значний прогрес у методах діагностики, профілактики та лікування інфікованих хворих, що сприяло зростанню показника виживання та зменшення інвалідизуючих ускладнень. Водночас у пацієнтів, що перенесли коронавірусну інфекцію, лікарі-практики стикаються із загостренням та прогресуючим перебігом хронічних захворювань, виникненням нових випадків серцево-судинної та метаболічної патології. Особливості ведення кардіометаболічних хворих у період пандемії COVID-19 на прикладі клінічного випадку розглянули завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко (Л.М.) та завідувачка відділу цукрового діабету Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка, д. мед. н., професорка Любов Костянтинівна Соколова (Л.С.).

Л.М.: Загалом перебіг COVID-19 може ускладнюватися дестабілізацією вже наявного цукрового діабету (ЦД), розвитком інфаркту міокарда, порушенням мозкового кровообігу, прогресивним перебігом хронічних захворювань нирок та печінки. При цьому, крім загострення хронічних патологій, спостерігається велика висота частоти нових подій (Соколова, 2021; van Eijk et al., 2021).

Постковідний синдром (ПКС) асоційований із високою частотою ускладнень у пацієнтів. За даними ретроспективного аналізу 47 780 хворих із тяжким перебігом COVID-19, які перебували у стаціонарі (період спостереження після лікування – 150 діб), повторна госпіталізація спіткала кожного третього пацієнта через загострення супутньої хронічної патології. Тяжкий стан пацієнтів зумовив високий показник летальності – кожний десятий хворий помер (Ayoubkhani et al., 2021).

Таким чином, у пацієнтів, які були виписані додому після стаціонарного лікування COVID-19, спостерігається поліорганна дисфункція.

Загалом діагностика, лікування та профілактика ПКС потребують застосування комплексних, а не органоспецифічних підходів. На додачу, необхідні термінові дослідження для встановлення факторів ризику розвитку ПКС.

Клінічний випадок

Пацієнтка Ф., 65 років. 11.01.2021 р. звернулася до лікаря із приводу підвищення артеріального тиску (АТ), серцебиття та перебоїв у роботі серця протягом двох останніх тижнів. Коливання АТ – в межах 130-170/90-119 мм рт. ст. Дестабілізація АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) після перенесеного COVID-19 із пневмонією, ускладненою легеневою недостатністю І ст. (лікування у стаціонарі – з 15.12 по 23.12.2020).

Хвора отримувала дексаметазон, антибіотики, була виписана з рекомендаціями щодо продовження двотижневої терапії метилпреднізолоном, ривароксабаном та ліками, заміну яких здійснили під час перебування у стаціонарі.

Анамнез. 1998 р. – тиреоїдектомія із приводу раку щитоподібної залози; 1999 р. – артеріальна гіпертензія (АГ) 2-го ст.; 2012 р. – первинний альдостеронізм (субстрат – двостороння гіперплазія надирників), вторинна АГ II ст., 3-го ст. (консервативне лікування); 2018 р. – ЦД 2-го типу, легка форма (немедикаментозна терапія), ожиріння І ст., варикозна хвороба нижніх кінцівок.

Терапія до COVID-19: 50 мг спіронолактону вранці, фіксована комбінація (ФК) валсартану/амлодипіну в дозі 160/10 г ввечері, 20 мг розувастатину ввечері, 100-125 мкг/добу еутіроксу.

Лікування на момент огляду:

1. Постійне приймання: 25 мг спіронолактону вдень, ФК валсартану/амлодипіну по 80/5 мг двічі на добу (вранці/ввечері), 20 мг розувастатину (ввечері), 87,5 мкг/добу еутіроксу.

2. Дієтичні добавки за рекомендаціями при виписці зі стаціонара.

3. Ривароксабан та метилпреднізолон припиняє приймати за тиждень до звернення.

Лабораторне обстеження (08.01.2021). Калій – 5,7 ммоль/л, натрій – 143 ммоль/л, глюкоза – 7,1 моль/л (терапію метформіном було розпочато ще у стаціонарі), креатинін – 79 мкмоль/л; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 67 мл/хв/1,73 м², D-димер – 257 нгФЕО/мл, високочутливий С-реактивний білок (вч-СРБ) – 4,7 мг/л.

Об'єктивно. Індекс маси тіла становить 33,5 кг/м², офісний АТ – 158/99 мм рт. ст., пульс – 86 уд./хв, ритмічний. З боку внутрішніх органів і систем – без клінічно значущих змін.

Дослідження. Електрокардіографія (ЕКГ): ритм синусовий, ЧСС – 94 уд./хв, без клінічно значущих змін. Холтеровська ЕКГ: середня ЧСС – 77 уд./хв (вдень та вночі – 81 і 66 уд./хв відповідно). Ехокардіографія: концентрична гіпертрофія лівого шлуночка (індекс маси міокарда – 106 г/м², збільшення порожнини лівого передсердя із площею 21 см²). Клапанний апарат серця – без змін. Скоротливу здатність збережено, фракція викиду – 61%.

Рекомендації. Повторне визначення рівня калію, натрію, креатиніну, тиреотропного гормону (ТТГ). До отримання результатів аналізів приймати бісопролол (**Конкор**) у дозі 5 мг вранці, 25 мг спіронолактону вранці, ФК валсартану/амлодипіну по 160/10 мг увечері, 20 мг розувастатину ввечері. Проводити регулярний контроль АТ і ЧСС, відвідувати кардіолога та ендокринолога.

Консультація кардіолога

Л.М.: Часто постає запитання: «Чи слід додавати до лікування таких пацієнтів β-блокатори?». Серед факторів, що асоційовані зі зниженням ризику смерті в осіб із ЦД та COVID-19, варто виділити вік до 65 років (66%), застосування метформіну (74%), антигіпертензивну терапію (57%), використання β-блокаторів (74%) (Шестакова та співавт., 2020).

Коли йдеться про інфекцію COVID-19 та її «стосунки» з симпатичною нервовою системою, можна стверджувати про наявність замкненого кола. Адже у літніх осіб та пацієнтів із коморбідностями, як-то серцево-судинні захворювання, ЦД, ожиріння, відбувається активація симпатичної нервової системи вже як фон, і при COVID-19 вона може впливати на ураження легень, серця та судин. Але сама по собі інфекція COVID-19, яка призводить до гіпоксії та викликає активну імунну відповідь, також спричиняє активацію симпатичної нервової системи. Це наслідки, які можна побачити у пацієнтів, які вже виписалися зі стаціонара.

У даному клінічному випадку основним завданням є зниження АТ та ЧСС, з яким ефективно може впоратися бісопролол (**Конкор**). Препарат забезпечує стабільний контроль показників упродовж 24 год та не потребує корекції дози при патології нирок або печінки; 50% метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів і виводиться нирками, 50% елімінується з нирками у незміненому вигляді (період напіввиведення становить 12 год).

Як відомо, β₁-адренорецептори є кардіоспецифічними, що робить бісопролол препаратом вибору для лікування серцевих нападів. Бісопролол має вищий ступінь селективності до β₁-рецепторів порівняно з іншими β₁-селективними β-блокаторами, такими як атенолол, метопролол і бетаксол (Bundkirchen et al., 2003). Завдяки високій селективності до β₁-рецепторів, препарат є безпечним для застосування в пацієнтів із ЦД, хронічним обструктивним захворюванням легень, хворобою артерій нижніх кінцівок (Dorow et al., 1986; Asmar et al., 1991).

Бісопролол можна використовувати при метаболічних порушеннях та дестабілізації концентрації глюкози у крові (як у наведеному клінічному випадку). Адже навіть у дозі 10 мг препарат не впливає на рівень глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у пацієнтів із ЦД (Бездітко, 2018; Janka et al., 1986).

Лікування β-блокаторами при COVID-19 може знижувати проникнення до клітин вірусу SARS-CoV-2 за рахунок пригнічення як ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу, так і кластера диференціації 147 (CD147). Було показано, що β-блокатори зменшують цитокіновий шторм за рахунок зниження прозапальних цитокінів, а також кардіальні порушення в осіб із SARS-CoV-2 (Natesan, 2020).

Бісопролол як кардіоселективний β-блокатор ефективний для контролю інтервалу QT у хворих на COVID-19 (його подовження можуть потенційно спричиняти хлорохін та гідроксихлорохін сумісно з азитроміцином) (Heriansyah et al., 2020). Останні дослідження демонструють, що β-блокатори знижують смертність у пацієнтів із септичним шоком, а також чинять позитивний ефект в осіб із гострим дистрес-синдромом і респіраторною недостатністю (Heriansyah et al., 2020; Vasanthakumar, 2020).

Консультація ендокринолога

Л.С.: ЦД та ожиріння І ст. – фактори, що погіршують перебіг коронавірусної інфекції як такої, а також загалом ПКС. Тож пацієнтку Ф. рекомендоване дообстеження: визначення рівня HbA_{1c}, глюкози натще та постпрандіальної глікемії (оскільки хвора приймала метилпреднізолон), ТТГ, 25-ОН вітаміну D, електролітів (калію, натрію, кальцію, кальцій іонізований – 1,2 ммоль/л, креатинін – 79 мкмоль/л, ШКФ – 67 мл/хв/1,73 м², 25-ОН вітамін D – 23 нг/дл, D-димер – 257 нгФЕО/мл, вчСРБ – 4,7 мг/л).

Лабораторне обстеження (11.01.2021): глюкоза – 8,1 ммоль/л, глюкоза постпрандіальна – 15,6 ммоль/л, HbA_{1c} – 7,8%, калій – 5,0 ммоль/л, натрій – 143 ммоль/л, кальцій – 2,0 ммоль/л, кальцій іонізований – 1,2 ммоль/л, креатинін – 79 мкмоль/л, ШКФ – 67 мл/хв/1,73 м², 25-ОН вітамін D – 23 нг/дл, D-димер – 257 нгФЕО/мл, вчСРБ – 4,7 мг/л.

Слід зазначити, що у пацієнтів із ЦД є підґрунтя для тяжчого перебігу будь-яких вірусних хвороб, зокрема COVID-19. Адже обидва захворювання провокують розвиток судинних порушень через вплив на імунну систему.

Ризик гіперглікемії при застосуванні глюкокортикостероїдів (ГКС) підвищується у таких випадках:

- вже наявний раніше ЦД 1-го/2-го типу;
- в осіб із підвищеним ризиком ЦД (наприклад, ожиріння, сімейний анамнез ЦД, попередній гестаційний ЦД, етнічні меншини, синдром полікістозу яєчників);
- підвищення рівня глюкози натще або порушення толерантності до глюкози, HbA_{1c} – 5,7-6,5%.

- в осіб, які раніше застосовували стероїдну терапію, що супроводжувалася тимчасовою гіперглікемією.

До наведеного клінічного випадку можна застосувати такі ключові положення стероїдної терапії щодо гіперглікемії:

1. Рівень глюкози у більшості осіб може прогнозовано підвищитися десь через 4-8 год після використання оральних ГКС та швидше – внутрішньовенних стероїдів.

2. Моніторинг концентрації глюкози в капілярній крові є першорядним при проведенні відповідного терапевтичного втручання.

3. При пероральному застосуванні зменшення дози ГКС відбувається протягом кількох тижнів. Відповідно, рівень гіперглікемії може знижуватися залежно від актуальної дози стероїдів. Однак це відбувається не завжди, особливо в осіб із факторами ризику та в пацієнтів із вже діагностованим ЦД.

Отже, пацієнтка Ф., безумовно, належить до групи високого ризику стосовно дестабілізації вуглеводного обміну та прогресування ЦД 2-го типу, що потребує обов'язкового призначення цукрознижувальних препаратів.

При виписці з лікарні осіб із ризиком розвитку стероїд-індукованої глікемії, зокрема



Л.А. Міщенко



Л.К. Соколова

у наведеному клінічному випадку, дозу ГКС зменшують до 5 мг/добу. При цьому важливими аспектами є:

- поінформованість пацієнта та доглядача, включно з порадами щодо гіпоглікемії;
- продовження моніторингу глікемії доки, доки глюкоза у крові не нормалізується (4-7 ммоль/л);
- огляд узгодженою особою у лікарні (наприклад, лікарем загальної практики, діабетологом, медсестрою-діабетологом тощо)
- розгляд можливості зменшення титрування антигіперглікемічної терапії у разі потреби.

Слід зазначити, що рівень летальності та госпіталізацій за ПКС однозначно залежить від показника HbA_{1c}. Зокрема, ризик смерті є аналогічним при HbA_{1c} 7-9% або >9% (Agarwal et al., 2020). Тому хворий із дестабілізованим вуглеводним обміном має отримувати терапію під наглядом лікаря. Подібна ситуація спостерігається за відсутності впливу на вагу пацієнта: при зайвій масі тіла та ожирінні більша ймовірність тяжкого перебігу ПКС.

За даними метааналізу, серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 (n=10 233) ризик смерті був на 55% нижчий в осіб, які ще до госпіталізації приймали метформін (Crouse et al., 2021). Зокрема, для пацієнтки Ф. що швидше буде призначено терапію метформіном, то кращим буде перебіг ПКС.

Л.М.: Останні випробування свідчать на користь кардіальних плейотропних ефектів метформіну. Зокрема, згідно з даними метааналізу 28 досліджень за участю 4113 пацієнтів без ЦД 2-го типу, метформін сприяв зниженню АТ в осіб із предіабетом та ожирінням (Zhou et al., 2017). Також він привів до регресу гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів із предіабетом (Mohan et al., 2018).

Л.С.: Наразі вже доступна низка тактик лікування пацієнтів із ПКС, зокрема, в яких гіперглікемія індукована призначенням ГКС. Але базовою терапевтичною стратегією (особливо якщо є сумніви щодо призначення) є метформін.

Рекомендації. Глюкофаж XR по 2000 мг/добу, 2 таб./добу кальцію D3 форте, 87,5 мг/добу еутіроксу (зранку, за 30 хв до приймання їжі), бісопролол (**Конкор**) у дозі 5 мг вранці, 25 мг спіронолактону вранці, ФК валсартану/амлодипіну (Діфорс) по 160/10 мг ввечері, розувастатин (Клівас) у дозі 20 мг ввечері. Рекомендовано контролювати АТ, ЧСС і глікемію натще та через 2 год після вживання їжі.

Лабораторне обстеження в динаміці (19.01.2021) показало зниження рівня калію з 5,72 до 4,99 ммоль/л, креатиніну – з 79 до 68 мкмоль/л, збільшення ШКФ з 67 до 81 мл/хв/1,73 м² при альбумінурії 17 мг/л та зниження концентрації ТТГ із 3,85 до 1,414 мкОд/мл. Наведений клінічний випадок можна вважати прикладом показової реконвалесценції після COVID-19.

Загалом варіативність перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 та ПКС вражає. Саме тому до лікування кожного пацієнта потрібно підходити індивідуально.

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-CONC-PUB-022021-044



Рекомендації з репродуктивного здоров'я в осіб із ревматичними патологіями та захворюваннями опорно-рухового апарату

Торік Американська колегія ревматологів (ACR) розробила рекомендації з репродуктивного здоров'я в осіб із ревматичними патологіями та захворюваннями опорно-рухового апарату (ОРА), в якому піднімаються питання контрацепції, допоміжних репродуктивних технологій (ART), збереження фертильності при застосуванні гонадотоксичного лікування, використання замісної гормональної терапії (ЗГТ), ведення вагітності, а також призначення оптимальних ліків у цій когорті пацієнтів. Настанова покликана допомогти клініцистам і хворим при прийнятті спільних рішень щодо питань, пов'язаних із репродуктивним здоров'ям, з огляду на їхні індивідуальні особливості, вподобання та супутні захворювання. Документ базується на систематичному огляді наявних наукових даних у зазначеній популяції хворих й оцінці якості доказів із метою визначення остаточних рекомендацій та їхньої сили (настійно/умовно рекомендовано та настійно/умовно не рекомендовано). Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

Вагітність у жінок із ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА може призвести до серйозних несприятливих наслідків для матері та плода. Відповідно, слід обговорювати та заохочувати використання засобів контрацепції на основі індивідуальних особливостей пацієнтки з акцентом на безпеку та ефективність. Оскільки ризик ускладнень вагітності залежить від діагнозу, активності й тяжкості захворювання, приймання ліків та наявності антитіл до цитоплазматичних антигенів анти-Ro/SSA, анти-La/SSB та антифосфоліпідів (aPL), оцінка цих факторів до настання вагітності має вирішальне значення для її належного ведення, терапії та сприятливих результатів. Загалом можливість завагітніти може становити проблему для деяких хворих, тому мінімізація ризику розвитку завчасної гонадної недостатності є важливою.

У жінок із ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА під час вагітності важко уникати призначення фармакотерапії. Не всі ліки безпечні для використання чоловіками та жінками перед зачаттям або під час вагітності та годування грудьми, але неконтрольоване системне запальне захворювання саме по собі пов'язане з несприятливими наслідками вагітності (Smith et al., 2019; Bharti et al., 2015). Крім того, у пацієнток має місце підвищений ризик загострення захворювання після пологів (Barrett et al., 1999). Проте Американська академія педіатрії (AAP) рекомендує грудне вигодовування принаймні впродовж шести місяців. У багатьох випадках безпека медикаментів є невизначеною, оскільки більшість даних отримані з повідомлень про поодинокі випадки, невеликих серій випадків та обсерваційних досліджень. Тож визначення належних скринінгу й лікування для жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА є складним завданням для клініцистів.

Методи контрацепції

Особи з ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА зазвичай недостатньо використовують ефективну контрацепцію (Schwarz, Manzi, 2008; Yazdany et al., 2011). Найважливішою причиною її застосування у даній популяції пацієнток є уникнення ризиків незапланованої вагітності, що включає підвищення активності захворювання

та, відповідно, зниження дітородної функції, несприятливі результати вагітності (як-то втрата вагітності, тяжкі передчасні пологи, затримка розвитку плода), тератогенез тощо.

Ревматологи, які лікують жінок репродуктивного віку з ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА, мають обговорювати з ними методи контрацепції та планування вагітності при першому або ранньому візиті та періодично після цього, а також завжди при ініціюванні лікування препаратами з тератогенними властивостями. Консультування щодо контрацепції повинно включати питання ефективності та безпеки з урахуванням індивідуальних особливостей та уподобань пацієнток.

На рисунку 1 описано алгоритм прийняття клінічних рішень із приводу контрацепції, а в таблиці 1 наведено дані стосовно їхньої ефективності та надано коментарі щодо доступних протизаплідних засобів.

У жінок у фертильному періоді з ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА, в яких немає системного червоного вовчака (СЧВ), або ж у них негативний тест на антифосфоліпідні антитіла (aPL), ACR настійно рекомендує використовувати ефективні контрацептиви, як-то гормональні протизаплідні препарати чи внутрішньоматкові

спіралі (ВМС), порівняно з менш ефективними або їхньою відсутністю. Зокрема, умовно рекомендованими є високоефективні ВМС або прогестинові імплантати (зворотні протизаплідні засоби тривалої дії), оскільки вони мають найнижчий відсоток невдач. Окрім того, настійно рекомендовано обговорювати питання застосування екстреної контрацепції з усіма хворими, включно на СЧВ або позитивних до aPL, адже пов'язані з нею ризики є нижчими порівняно з такими при незапланованій вагітності.

У пацієнток із СЧВ зі стабільним або низькоактивним захворюванням, які не є позитивними до aPL, також настійно рекомендовано використовувати ефективні гормональні протизаплідні засоби чи ВМС та умовно рекомендовано – високоефективні ВМС або прогестинові імплантати завдяки найнижчому відсотку невдач. Однак у хворих на СЧВ умовно не рекомендовано застосовувати трансдермальну естроген-прогестинову терапію.

ACR настійно рекомендує віддавати перевагу прогестиновим або внутрішньоматковим протизаплідним засобам, а не комбінованим оральним естроген-прогестиновим контрацептивам (КОК) хворим на СЧВ із помірною або високою активністю захворювання, включно з нефритом. Це пов'язано з тим, що ефект естрогеновмісних контрацептивів

не вивчали у даній популяції пацієнтів. На додачу, жінкам із позитивним тестом на aPL настійно не рекомендовано застосовувати КОК, оскільки естроген підвищує ризик розвитку тромбоемболії.

Однак цій групі хворих настійно рекомендовані ВМС, що містять левоноргестрел чи мідь, або ж таблетки лише із прогестином. Також жінкам, позитивним до aPL, не рекомендоване використання депо-медоксипрогестерону ацетату (ДМПА) через побоювання щодо тромбогенності. Оскільки ВМС є найефективнішими засобами контрацепції, ВМС, що містять мідь або прогестин, настійно рекомендовані пацієнткам із ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА, які отримують імуносупресивну терапію, незважаючи на гіпотетичний ризик інфікування.

Окрім того, жінкам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА, які мають підвищений ризик розвитку остеопорозу внаслідок приймання глюкокортикоїдів (ГК) або основного захворювання, умовно не рекомендовано використовувати ДМПА як довгостроковий контрацептив. Адже, за наявними даними, мінеральна щільність кісткової тканини знижується до 7,5% протягом двох років застосування серед здорового населення (Clark et al., 2006).

Жінкам із ревматичними патологіями чи хворобами ОРА, які приймають мікофенолату мофетил / мікофенолову кислоту (МФК), ACR умовно рекомендує застосовувати ВМС або два інші методи контрацепції разом. Це пов'язано з тим, що МФК може знижувати рівень естрогену та прогестерону в сироватці крові, що призводить до зниження ефективності оральних контрацептивів.

Табл. 1. Безпека та ефективність різних методів контрацепції у жінок із ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА

Методи	Безпека	1-річний показник невдач, %*
Високоефективні (зворотні протизаплідні засоби тривалої дії) ВМС, що містять мідь ВМС, що містять прогестин Прогестиновий імплант	Безпечний для всіх пацієнток; може посилити менструальну кровотечу Безпечний для всіх хворих; може зменшити менструальну кровотечу Обмежені дані, але, ймовірно, безпечний для всіх пацієнток	<1 <1 <1
Ефективні Оральні контрацептиви, що містять прогестин (щодня) ДМПА (внутрішньом'язово кожні 12 тижнів) КОК (щодня) Трансдермальний пластр (щотижня) Вагінальне кільце (щомісяця)	Безпечні для всіх пацієнток; вищий ризик проривної кровотечі, ніж при застосуванні КОК; для ефективності слід приймати в один і той же час щодня Безпечний для більшості хворих; винятки: жінки, позитивні до aPL, із високим ризиком розвитку остеопорозу Безпечні для більшості пацієнток; винятки: жінки, позитивні до aPL, дуже активний СЧВ Безпечний для більшості хворих; винятки: жінки, позитивні до aPL, СЧВ; рівень сироваткового естрогену вищий, ніж в оральних контрацептивах або вагінальному кільці Безпечне для більшості пацієнток; винятки: жінки, позитивні до aPL, дуже активний СЧВ	5-8 3 5-8 5-8 5-8
Менш ефективні Діафрагма Презерватив Методи визначення здатності до зачаття** Сперміцид	Безпечна для всіх пацієнток Безпечний для всіх хворих; єдина форма для запобігання розвитку інфекцій, що передаються статевим шляхом Безпечні для всіх пацієнток; обмежена ефективність, особливо у разі нерегулярних менструацій Безпечний для всіх хворих; використовувати із презервативами або діафрагмою для підвищення ефективності	12 18 24 28

Примітки: * Відсоток жінок, які завагітніють протягом першого року звичайного використання; ** методи, основані на строках менструального циклу.

Допоміжні репродуктивні технології

Хоча фертильність у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА (які не отримували лікування циклофосфамідом) є зазвичай нормальною, з віком вона зменшується, і деяким пацієнткам може знадобитися використання ART. Методи ART включають стимуляцію яєчників, яка підвищує рівень естрогену, штучне запліднення та перенесення ембріонів. Цикли стимуляції яєчників при штучному заплідненні зазвичай потребують агресивнішої стимуляції, ніж при внутрішньоматковій інсемінації. Вони передбачають хірургічне вилучення ооцитів та штучне запліднення із подальшим перенесенням ембріонів. При перенесенні заморожених ембріонів у стимуляції яєчників зазвичай немає необхідності.

Жінок, які здійснюють стимуляцію яєчників, слід обстежити у відповідного спеціаліста. Пацієнтки з антифосфоліпідним синдромом (АФС), тромботичним чи іншим захворюванням повинні отримати клінічний висновок ревматолога, який своєю чергою має проконсультуватися з фахівцем із репродуктивної ендокринології та безпліддя щодо корегування протоколу стимуляції яєчників, щоб мінімізувати ризик для хворої.

ACR настійно рекомендує продовжувати ART за потреби жінкам із неускладненими ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА, які лікуються препаратами, що показані при вагітності, чия хвороба є стабільною/неактивною, а також котрі мають негативний результат на aPL. Проте за помірної або сильної активності хвороби проведення процедур ART настійно рекомендовано відкласти. Ця рекомендація ґрунтується на екстрапольованих доказах того, що активність ревматичних патологій або захворювань ОРА збільшує ризики ускладнень під час вагітності.

Окрім того, умовно не рекомендовано здійснювати емпіричне підвищення дози преднізону під час проведення ART у пацієнок із СЧВ. Натомість слід ретельно спостерігати за хворими та лікувати загострення патології у разі його виникнення. При плануванні вагітності субфертильним пацієнткам із ревматичними патологіями чи захворюваннями ОРА, що є стабільними/неактивними, або ж вони є безсимптомно позитивними до aPL, мають акушерський або лікований тромботичний АФС, умовно рекомендовано ART із антикоагулянтною терапією. На додачу, профілактичну антикоагуляцію гепарином, зокрема низькомолекулярним (НМГ), умовно рекомендовано безсимптомним aPL-позитивним хворим під час проведення процедур ART (Ogquevaux et al., 2017; Guballa et al., 2000). Також ACR настійно рекомендує профілактичне антикоагулянтне лікування гепарином або НМГ у жінок з акушерським АФС, а терапевтичну антикоагуляцію – із тромботичним АФС під час ART.

У лікованих пацієнок у стабільному стані, коли метою стимуляції яєчників є вилучення ооцитів для кріоконсервації яйцеклітин чи ембріонів, настійно

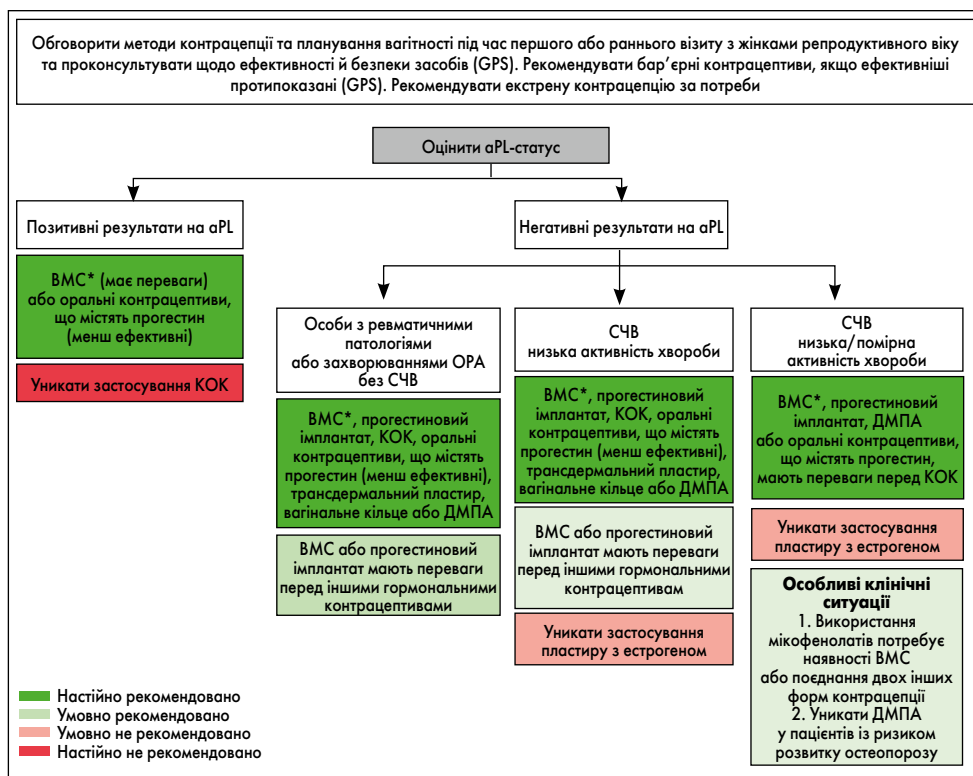


Рис. 1. Рекомендації щодо використання засобів контрацепції у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вочакові антикоагулянти); ВМС, що містить мідь або прогестин.

* Рекомендації щодо застосування ВМС включають жінок, які отримують імуносупресивну терапію.

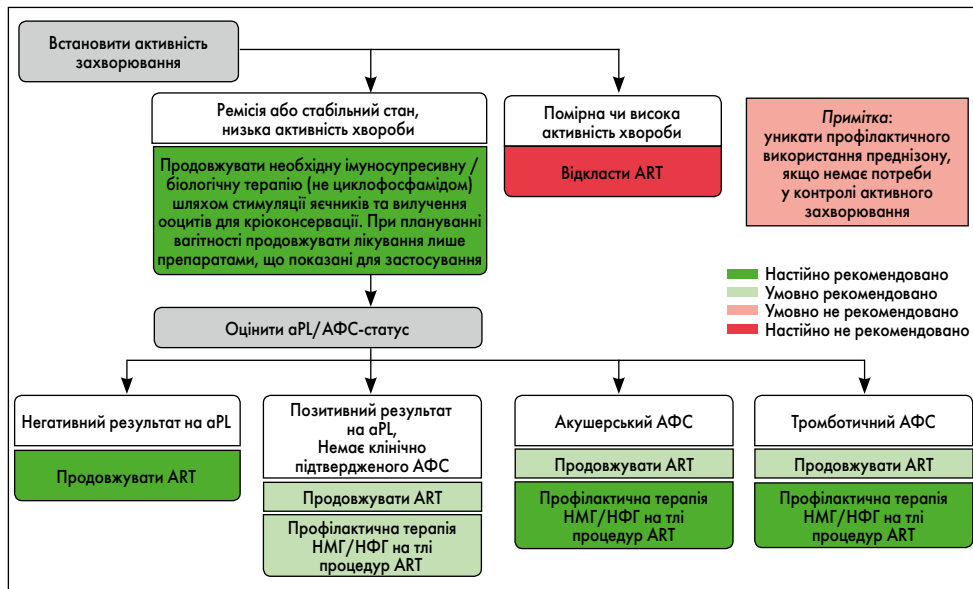


Рис. 2. Рекомендації щодо застосування ART у жінок із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вочакові антикоагулянти); АФС: акушерський – пацієнтки, які відповідають лабораторним критеріям АФС, мають стійкі ускладнення вагітності у минулому (≥ 3 послідовних втрат до 10 тижнів вагітності, втрата плода на 10-му тижні чи пізніше, пологи на < 34 -му тижні через преєклампсію, затримка внутрішньоутробного розвитку або дистрес плода) та не мають тромбозів в анамнезі; тромботичний – хворі, які відповідають лабораторним критеріям АФС і мають тромботичні події в анамнезі (артеріальні чи венозні) незалежно від наявності акушерських ускладнень; НФГ – нефракціонований гепарин.

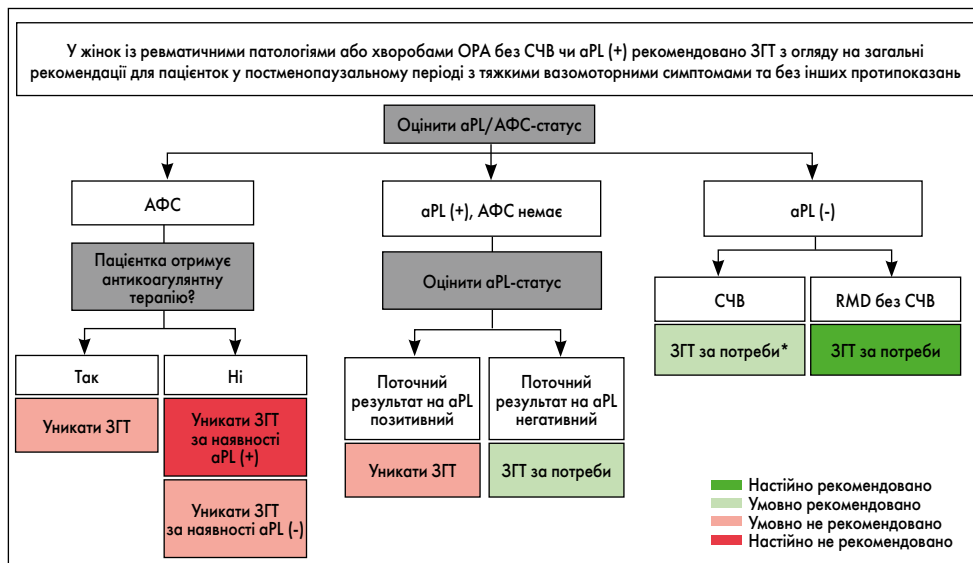


Рис. 3. Рекомендації щодо використання ЗГТ у жінок у постменопаузальному періоді з ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вочакові антикоагулянти); АФС – акушерський та/або тромботичний, RMD – ревматичні патології та захворювання ОРА.

* Клінічні дослідження ефекту ЗГТ у пацієнок із СЧВ не включали осіб з активним захворюванням.

рекомендовано продовжувати необхідну імуносупресивну та/або біологічну терапію (уникаючи застосування циклофосфаміду, який безпосередньо впливає на дозрівання фолікулів).

На рисунку 2 описаний алгоритм прийняття клінічних рішень щодо призначення ART.

Збереження фертильності при застосуванні циклофосфаміду

Хоча наразі циклофосфамід застосовують рідше, ніж раніше, завдяки доступності альтернативних методів лікування, він залишається основою терапії тяжких або небезпечних для життя ревматичних патологій та захворювань ОРА.

Недостатність яєчників є потенційним довгостроковим ускладненням щомісячної внутрішньовенної (в/в) терапії циклофосфамідом. Доцільно розглянути застосування гормональної терапії під час курсу циклофосфаміду для зниження ризику недостатності яєчників. Для запобігання розвитку первинної недостатності яєчників у цій популяції пацієнок у пременопаузі, які щомісячно отримують в циклофосфамід в/в, ACR умовно рекомендує використання щомісячного супутнього лікування агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону.

У чоловіків із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА, які отримують циклофосфамід, умовно рекомендовано уникати супутнього використання тестостерону. Таке лікування знижує фертильність у пацієнтів, які перебувають на хіміотерапії з приводу злоякісного новоутворення (Wyrobek et al., 2005). Оскільки кріоконсервація сперми до початку лікування зберігає здатність чоловіка зачати здорову дитину, настійно рекомендовано застосовувати цей метод у хворих, які отримують циклофосфамід.

Менопаузальний період у жінок та замісна гормональна терапія

Відповідно до сучасних рекомендацій, у здорових жінок у постменопаузі пропонується використовувати препарати ЗГТ у найменшій дозі, яка полегшує симптоми протягом мінімально необхідного часу. Дані досліджень довгострокової ЗГТ показують, що ризик, зокрема розвитку інсульту та раку молочної залози, перевищує користь (Beral, 2003). Ризики ЗГТ залежать від типу, дози, способу введення, тривалості застосування та часу початку лікування. Співвідношення користі й ризику є найбільш сприятливим при тяжких вазомоторних симптомах у жінок віком ≤ 60 років або впродовж 10 років від початку менопаузи.

ACR настійно рекомендує застосовувати ЗГТ у жінок у постменопаузі, що страждають на ревматичні патології або захворювання ОРА без СЧВ чи позитивного результату на aPL, які мають тяжкі вазомоторні симптоми, не мають протипоказань та бажають отримувати ЗГТ. У хворих на СЧВ, не позитивних до aPL, але з виразними вазомоторними симптомами та без протипоказань умовно рекомендовано використовувати ЗГТ. Жінкам із безсимптомними aPL умовно не рекомендовано ЗГТ.

Особам з акушерським та/або тромботичним АФС застосовувати ЗГТ настійно не рекомендовано. Також умовно не рекомендоване призначення ЗГТ пацієнткам з АФС, які отримують антикоагулянтне лікування, а також тим, котрі негативні до aPL. Проте умовно рекомендовано розглянути використання ЗГТ у жінок, які мали позитивний результат на aPL в анамнезі, але на даний час є негативними та не мали раніше клінічно підтвердженого АФС.

На рисунку 3 описаний алгоритм прийняття клінічних рішень щодо призначення ЗГТ.

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 26

Вагітність: загальна оцінка, консультування та лікування

Фахівці з акушерства й гінекології або у сфері медицини матері та плода обов'язково мають пильно стежити за вагітною, що страждає на ревматичні патології чи захворювання ОРА, особливо на первинному етапі. Розуміння основ фізіології вагітності допоможе ревматологам у виявленні та лікуванні активного захворювання у вагітних та координувати процес з акушерами-гінекологами.

Слід зауважити, що підвищений внутрішньосудинний об'єм у вагітних може погіршити і без того порушену функцію серця або нирок у даній когорті хворих, а очікуване підвищення на 50% швидкості клубочкової фільтрації — наявну стабільну протеїнурію. Індукована вагітністю гіперкоагуляція збільшує імовірність тромбозу, пов'язаного з ревматичними патологіями та захворюваннями ОРА. Потреба у кальцію для розвитку кісток плода та грудного вигодовування може погіршити остеопороз у матері.

Крім того, характерні для вагітності симптоми, такі як малярна еритема, хлоазма, анемія, підвищене осідання еритроцитів та дифузні артралгії, можуть імітувати прояви активної ревматичної патології або хвороби ОРА. Симптоми артеріальної гіпертензії, що інколи виникає на тлі вагітності (пreeклампсія), можна сплутати з такими вовчакового нефриту, склеродермічного ниркового кризу або спалаху васкуліту. HELLP-синдром (гемоліз, підвищений рівень печінкових ферментів та низький — тромбоцитів) або еклампсія може імітувати загострення тяжкої форми хвороби. Тому важливим є досвід співпраці ревматологів та фахівців у сфері акушерства й гінекології, щоб розрізнити зазначені клінічні стани.

ACR настійно рекомендує консультувати жінок зі стабільними / низькоактивними ревматичними патологіями або хворобами ОРА, які планують вагітність, для покращення результатів для матері та плода (Hussein Aly et al., 2016; Skorpen et al., 2018; Phansenee et al., 2018). Також ACR радить ініціювати співпрацю спеціалістів у сфері акушерства й гінекології, медицини матері та плода, неонатології та інших фахівців у разі потреби. Пацієнткам даної популяції, які планують вагітність, але отримують ліки, не рекомендовані для застосування у цей період, ACR настійно радить перейти на показані при вагітності препарати і вести ретельне спостереження для оцінки ефективності й переносимості оновленої терапії.

Вагітним жінкам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА в активній фазі, що потребує призначення фармакотерапії, настійно рекомендовано розпочати або продовжувати сумісне з вагітністю стероїд-зберігальне лікування, оскільки як активне захворювання, так і тривала терапія глюкокортикоїдами (ГК) у високих дозах можуть нашкодити матері та плоду (Palmsten et al., 2018). Для лікування вагітних з активним склеродермічним нирковим кризом настійно рекомендовано використовувати інгібітор

ангіотензинперетворювального ферменту або блокатор рецепторів ангіотензину. Адже ризик смерті матері чи плода при нелікованому захворюванні вищий, ніж пов'язаний із застосуванням цих препаратів під час вагітності.

У жінок із СЧВ або СЧВ-подібними патологіями, синдромом Шегрена, системним склерозом чи ревматоїдним артритом настійно рекомендовано провести тестування на анти-Ro/SSA та анти-La/SSB один раз до або на ранніх термінах вагітності. На додаток, усім пацієнткам із СЧВ настійно рекомендовано виконати тестування на антитіла LAC, aCL та анти-β2GPI до або на ранніх строках вагітності. Вагітним, що страждають на СЧВ, умовно рекомендовано ініціювати лікування гідроксихлорохіном за відсутності протипоказань або продовжити його приймати, якщо таку терапію було розпочато до вагітності.

ACR умовно рекомендує лікувати вагітних із СЧВ ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у низьких дозах (81 або 100 мг/добу), починаючи з першого триместру. Також настійно рекомендований моніторинг активності захворювання з урахуванням клінічного анамнезу, результатів обстеження та лабораторних показників принаймні один раз на триместр.

Вагітним, позитивним до aPL, які не відповідають критеріям акушерського або тромботичного АФС, умовно рекомендовано призначати АСК по 81 чи 100 мг/добу як профілактику пreeклампсії. Окрім того, пацієнткам, які відповідають критеріям акушерського АФС, настійно рекомендоване комбіноване лікування АСК у низьких дозах та гепарином (зазвичай НМГ) — у профілактичних (Bao et al., 2017; Van Hoorn et al., 2016). Також у цій когорті хворих настійно рекомендовано застосовувати антикоагулянтні препарати у профілактичних дозах протягом 6-12 тижнів

після пологів. Вагітних із тромботичним АФС настійно рекомендовано лікувати АСК у низьких дозах та гепарином (зазвичай НМГ) — у терапевтичних протягом усієї вагітності та після пологів. Пацієнткам із позитивним результатом на aPL, які не відповідають критеріям акушерського АФС, умовно не рекомендовано призначати комбінацію гепарину у профілактичній дозі та АСК — у низькій.

ACR умовно не рекомендує застосовувати лікування імуноглобуліном в/в або підвищеною дозою НМГ, оскільки вони не показали очевидних переваг у випадках втрати вагітності, незважаючи на стандартну терапію низькими дозами АСК та профілактичними — НМГ. Також пацієнткам, у яких стандартне лікування виявилось неефективним, настійно не рекомендовано додавати преднізон до профілактичних доз гепарину (зазвичай НМГ) та низьких доз АСК, оскільки бракує даних контрольованих досліджень щодо користі такої стратегії терапії.

Вагітним із первинним АФС умовно рекомендовано додавати гідроксихлорохін до профілактичних доз гепарину (зазвичай НМГ) та низьких — АСК. Вагітних із позитивним результатом на aPL, які не відповідають критеріям АФС та не мають інших показань для призначення препарату (наприклад, СЧВ), умовно не рекомендовано лікувати гідроксихлорохіном у профілактичних дозах. У вагітних із анти-Ro/SSA та/або анти-La/SSB, у котрих за попередніх пологів дитина не мала повної атріовентрикулярної (АВ) блокади або неонатального вовчака, умовно рекомендовано провести серійну ехокардіографію (ЕхоКГ) плода (рідше, ніж щотижня) з 16-18 по 26-й тиждень. У жінок, в яких за попередніх пологів дитина мала повну АВ-блокаду або неонатальний вовчак, умовно рекомендовано виконувати ЕхоКГ плода щотижня, з 16-18 по 26-й.

ACR умовно рекомендує лікувати всіх вагітних, позитивних до анти-Ro/SSA та/або анти-La/SSB, гідроксихлорохіном. Вагітним жінкам, які мають антитіла до Ro/SSA та/або La/SSB та АВ-блокаду першого або другого ступеня, умовно рекомендовано призначити терапію пероральним дексаметазоном у дозі 4 мг/добу. За наявності АВ-блокади (без інших кардіальних уражень) умовно не рекомендовано застосовувати лікування дексаметазоном.

На рисунку 4 описаний алгоритм ведення вагітності у пацієнок із ревматичними патологіями чи хворобами ОРА.

Фармакотерапія**Популяція хворих чоловічої статі, які планують стати батьками**

При плануванні вагітності потенційно тератогенні препарати можуть чинити вплив на фертильність чоловіків із ревматичними патологіями або хворобами ОРА. Рішення про припинення приймання ліків має бути зважене з урахуванням їхнього ефекту на активність захворювання. Потенційна тератогенна дія препарату, що міг бути наявний у сім'яній рідині під час зачаття, на ембріон чи плід є мінімальною, оскільки концентрація ліків у сім'ї мала (Colie, 1993).

ACR настійно не рекомендує застосовувати циклофосфамід та талідомід чоловікам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА до спроб зачаття. При плануванні вагітності пацієнткам настійно рекомендовано продовжувати лікування гідроксихлорохіном, азатіоприном, 6-меркаптопурином, колхіцином та інгібіторами фактора некрозу пухлини (іФНП) (Larsen et al., 2016; Norgard et al., 2017; Ben-Chetrit et al., 2004).

У цій популяції хворих, які планують стати батьками, умовно рекомендовано і далі використовувати метотрексат, МФК, лефлуномід, сульфасалазин, інгібітори кальциневрину та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (Eck et al., 2017; Midtvedt et al., 2017). Також умовно рекомендовано продовжувати терапію анакінрою та ритуксимабом (Youngstein et al., 2017; Ciron et al., 2018).

Популяція пацієнок до та під час вагітності

Що стосується фармакотерапії у жінок із ревматичними патологіями або хворобами ОРА, ACR радить обговорити призначення ліків, зокрема тих, що можуть чинити тератогенний вплив на функцію статевих залоз, задовго до спроб завагітніти. Настійно рекомендовано припинити їхнє застосування протягом трьох місяців до зачаття (Sifontis et al., 2006; Vargesson, 2015). Жінкам, які лікуються лефлуномідом, настійно рекомендовано провести процедуру відмивання холестираміном, якщо виявлено рівень сироваткового метаболіту до або відразу після підтвердження вагітності (Berard et al., 2018; Weber-Schoendorfer et al., 2017).

Терапію циклофосфамідом умовно рекомендовано при загрозованих для життя станах у другому або третьому триместрі вагітності (Tuin et al., 2012).

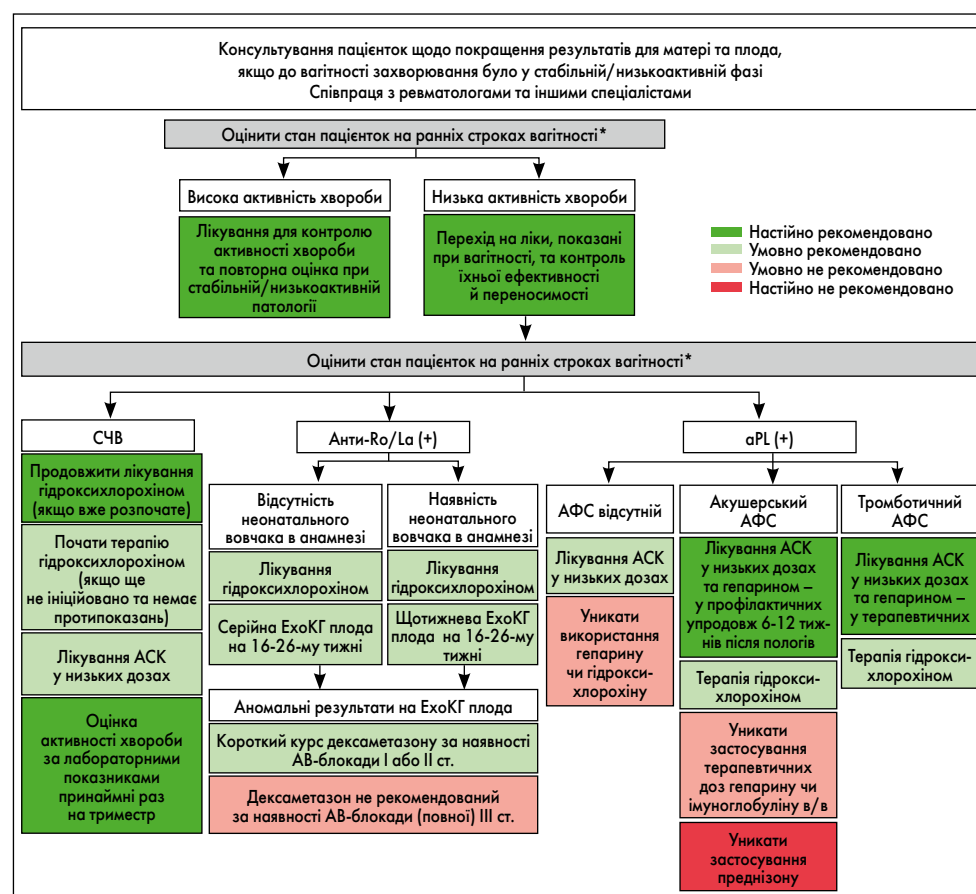


Рис. 4. Рекомендації щодо консультування, оцінки та лікування вагітних із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА

Примітки: aPL (стійкі антикардіоліпінові антитіла чи антитіла до β2-глікопротеїну 1 із помірним чи високим титром або стійкі позитивні вовчакові антикоагулянти); АФС: акушерський — пацієнтки, які відповідають лабораторним критеріям АФС, мають стійкі ускладнення вагітності у минулому (≥3 послідовних зривів вагітності до 10 тижнів, втрата плода на 10-му тижні чи пізніше, пологи на <34-му тижні через пreeклампсію, затримка внутрішньоутробного розвитку або дистрес плода) та не мають тромбозів в анамнезі; тромботичний — хворі, які відповідають лабораторним критеріям АФС і мають тромботичні події в анамнезі (артеріальні чи венозні) незалежно від наявності акушерських ускладнень.

Якщо використання потенційно тератогенних засобів припинити до вагітності, настійно рекомендовано ініціювати період спостереження без фармакотерапії або перейти на показані при вагітності ліки для забезпечення стабільності захворювання. Жінкам, що відчули на собі тератогенний вплив препаратів, наполегливо рекомендовано негайно звернутися до спеціаліста з питань матері та плода, акушера-гінеколога або фахівця у сфері генетики. На додаток, пацієнткам із ревматичними патологіями або хворобами ОРА настійно рекомендоване лікування гідроксихлорохіном, азатіоприном/6-меркаптопурином, колхіцином та сульфасалазином, які можна використовувати протягом всієї вагітності (Eudy et al., 2018; Indraratna et al., 2018; Saavedra et al., 2015).

ACR умовно рекомендує використовувати інгібітори кальциневрину (як-то такролімус, циклоспорин) та НПЗП у даній групі хворих під час вагітності (Kainz et al., 2000). Також умовно рекомендовано припинити приймання

НПЗП до зачаття, якщо пацієнтка має пов’язані з ним труднощі (та тривалий контроль за захворюванням), через можливість розвитку НПЗП-індукованого синдрому нерозірваного фолікула, що є причиною субфертильності (Brouwer et al., 2015). Настійно не рекомендовано застосовувати НПЗП у третьому триместрі вагітності через ризик передчасного закриття артеріальної протоки (Koren et al., 2006). Неселективні НПЗП умовно рекомендовані для використання порівняно зі специфічними інгібіторами циклооксигенази 2 (ЦОГ-2) у перші два триместри вагітності через брак даних про вплив останніх.

На додачу, умовно рекомендовано продовжувати лікування ГК у низьких дозах (≤ 10 мг/добу преднізону або нефторованого еквівалента) під час вагітності за наявності клінічних показань. Настійно рекомендовано зменшити дозу нефторованого ГК до < 20 мг/добу, додаючи за потреби показаний при вагітності ГК. Умовно не рекомендовано застосовувати

стрес-دوزи ГК під час вагінальних пологів, але умовно рекомендовано – при кесаревому розтині.

ACR умовно рекомендує продовжувати терапію іФНП інфліксимабом, етанерцептом, адалімумабом або голімумабом до і під час вагітності (Broms et al., 2015; Diav-Citrin et al., 2014). Цертолізумаб не містить ланцюга Fc, через що асоційований із мінімальним плацентарним переносом (Mariette et al., 2018).

Тому настійно рекомендовано продовжувати терапію цертолізумабом до і під час вагітності. Умовно рекомендовано продовжувати лікування анакінрою, белімунабом, абатацептом, тоцилізумабом, секукінумабом та устекінунабом під час спроб завагітніти, але припинити терапію після встановлення вагітності. Також умовно рекомендовано і далі застосовувати ритуксимаб при спробах завагітніти та продовжувати лікування під час вагітності, якщо цього потребує тяжке, загрозливе життю чи функціонуванню органів матері захворювання.

Лікування жінок у період лактації

Жінок із ревматичними патологіями або хворобами ОРА слід заохочувати годувати грудьми, якщо вони цього бажають і мають нагоду. Крім того, ACR пропонує підтримувати контроль за захворюванням за допомогою показаних при грудному вигодовуванні ліків та оцінювати індивідуальні ризики й переваги разом із кожною пацієнткою окремо. Настійно рекомендоване лікування гідроксихлорохіном, колхіцином, сульфасалазином, ритуксимабом та усіма іФНП як показаного при грудному вигодовуванні (Bagnes et al., 2017; Fritzsche et al., 2012). Преднізон у дозі < 20 мг/добу (або еквівалентний нефторований ГК) також показаний при грудному вигодовуванні, але при використанні ≥ 20 мг/добу жінкам настійно рекомендовано відкласти його або не застосовувати грудне молоко, накопичене протягом 4 год після застосування ГК.

ACR умовно рекомендує лікування азатіоприном/6-меркаптопурином, інгібіторами кальциневрину, НПЗП та біологічними препаратами, що не є іФНП (як-то анакінра, ритуксимаб, белімунаб, абатацепт, тоцилізумаб, секукінумаб та устекінунаб) як показаних при грудному вигодовуванні (Bramham et al., 2013; Matro et al., 2018). Настійно не рекомендовано використовувати циклофосфамід, лефлуномід, ММФ і талідомід під час годування грудьми. До того ж умовно не рекомендовано використовувати метотрексат при грудному вигодовуванні.

У таблиці 2 узагальнено рекомендації щодо використання ліків для пацієнток із ревматичними патологіями або хворобами ОРА до, під час вагітності та при годуванні грудьми.

Висновки

Проблеми репродуктивного здоров’я хворих актуальні для всіх ревматологів-практиків. Питання щодо контрацепції, фертильності, вагітності, лактації та здоров’я потомства стосуються майже кожного пацієнта із ревматичними патологіями або захворюваннями ОРА. У настанові ACR, окрім важливих тем відносно репродуктивного здоров’я, розглянуто аспекти застосування медикаментозного лікування до, під час та після вагітності у даній когорті хворих.

Рекомендації ґрунтуються на консенсусних клінічних рішеннях, зокрема останніх досягненнях у сфері репродуктивного здоров’я. Також у документі наголошено на необхідності своєчасної співпраці фахівців різних галузей та налагодженні комунікації з пацієнтами, наприклад, при веденні вагітних з урахуванням наявних ризиків та переваг.

У рекомендаціях підкреслено ключову роль клінічних ревматологів не лише в контролі за активністю хвороб, але й розумінні взаємозв’язку ревматичних патологій / захворювань ОРА та їхньої терапії в контексті репродуктивного здоров’я.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.rheumatology.org

Табл. 2. Рекомендації з використання препаратів до, під час вагітності та при годуванні грудьми у жінок із ревматичними патологіями або хворобами ОРА			
Препарат	До вагітності	Під час вагітності	Грудне вигодовування
Традиційні препарати			
Гідроксихлорохін	++	++	++
Сульфасалазин	++	++	++
Колхіцин	++	++	++
Азатіоприн, 6-меркаптопурин	++	++	+ Низький вплив
Преднізон	+ Зниження до <20 мг/добу, додавання показаних при вагітності імуносупресантів	+ Зниження до <20 мг/добу, додавання показаних при вагітності імуносупресантів	+ Після застосування дози >20 мг відкласти годування грудьми на 4 год
Циклоспорин, такролімус	+ Монітування АТ	+ Монітування АТ	+ Низький вплив
НПЗП (інгібітори ЦОГ-2 не мають переваг)	+ Припинити лікування при виникненні труднощів із зачаттям	+ Продовжувати лікування в I та II, припинити – у III триместрі вагітності	+ Перевагу надано ібупрофену
іФНП (показані при вагітності)			
Цертолізумаб	++	++	++
Інфліксимаб, етанерцепт, адаліумаб, голіумаб	+ Продовжувати лікування після зачаття	Продовжувати лікування в I та II, припинити – у III триместрі вагітності за кілька періодів напіввиведення до пологів	++
Ритуксимаб	+ Продовжувати лікування після зачаття	+ Захворювання, що загрожує життю / функціонуванню органів	++
Інші біологічні препарати (обмежені дані про безпеку; низький вплив на початку, але високий – у другій половині вагітності)			
Анакінра, беліумаб, абатацепт, тоцилізумаб, секукінумаб, устекінумаб	+ Припинити лікування після зачаття	Припинити лікування під час вагітності	+ Очікуваний мінімальний вплив через великий молекулярний розмір, але даних бракує
Препарати, не показані під час вагітності			
Метотрексат	Припинити лікування за 1-3 місяці до зачаття	Припинити лікування та призначити фолієву кислоту в дозі 5 мг/добу	Обмежені дані на підтримку низького впливу
Лефлуномід	Вимивання холестираміну, якщо виявляються рівні	Припинити лікування та ініціювати вимивання холестираміну	
Мікофенолату мофетил та МФК	Припинити лікування за >6 тижнів до зачаття, щоб оцінити стабільність захворювання		
Циклофосфамід	Припинити лікування за 3 місяці до зачаття	+ Захворювання, що загрожує життю / функціонуванню органів у II та III триместрах вагітності	
Талідомід	Припинити лікування за 1-3 місяці до зачаття		
Тофацитиніб, апреміласт, барицитиніб	Неможливо визначити через брак даних; малий молекулярний розмір передбачає перенесення через плаценту та у грудне молоко		
■ Настійно рекомендовано ■ Умовно рекомендовано ■ Умовно не рекомендовано ■ Настійно не рекомендовано			

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 перерахунку 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, астенія. **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

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.



І.А. Зупанець, д. мед. н., професор, Н.П. Безугла, к. мед. н., доцент, О.О. Тарасенко, к. мед. н., доцент, Національний фармацевтичний університет, м. Харків;
В.Є. Сабко, к. б. н., ТОВ «Біоаналітична лабораторія «Клінфарм», м. Ірпінь

Взаємозамінність Клівасу та Крестору: доведена біоеквівалентність препаратів

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), переважно ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт, є провідними причинами смертності й одними з основних факторів інвалідності в усьому світі. Такі висновки отримані з дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD – Global Burden of Disease) за 2019 р. Кардіоваскулярна патологія залишається основною причиною смертності в Європі та становить 47% серед жінок і 39% серед чоловіків. За даними Американської асоціації серця (АНА), вже до 2030 р. летальність від ССЗ досягне 23,6 млн осіб. За показником смертності від кардіоваскулярної патології Україна залишається одним зі світових лідерів. За останні 30 років поширеність ССЗ серед українців зростає на 8%, а рівень смертності від них становить 67%.

Аспекти статинотерапії в осіб з ІХС

Пацієнти з підтвердженою ІХС мають дуже високий ризик розвитку серцево-судинних подій. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2011 р., такі пацієнти повинні отримувати терапію гіполіпідемічними засобами незалежно від рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). З огляду на складність, витратність, побічні ефекти та, отже, необхідність моніторингу, проблему інтенсивного гіполіпідемічного лікування може бути розв'язано тільки за умов використання ефективного та безпечного препарату. Сьогодні серед різних груп гіполіпідемічних засобів саме статини є найважливішою складовою у комплексній медикаментозній терапії осіб з ІХС з урахуванням їхньої доведеної ефективності (профілактики та стабілізації атеросклерозу) і безпеки при тривалому застосуванні (ESC, 2019).

За даними проведених клінічних досліджень, у більшості випадків цільового значення ХС ЛПНЩ вдається досягти за допомогою монотерапії статинами. Основні фармакологічні ефекти статинів пов'язані не лише із пригніченням біосинтезу ХС, що призводить до зниження рівня ХС ЛПНЩ, але також із наявністю численних плейотропних ефектів. На сьогодні виявлено понад 20 плейотропних властивостей статинів, що є різноманітними і клінічно значущими (антиагрегантна, імунomodulatory, протизапальна дія тощо) (Karlson et al., 2015).

Властивості розувастатину

Серед усіх представників статинів саме розувастатин має максимальну ліпідзнижувальну активність щодо ферменту ГМГ-КоА-редуктази. У порівняльних дослідженнях, які проводили в межах проекту GALAXY (STELLAR, ANDROMEDA, MERCURY I і II та ін.), переваги лікування розувастатином перед іншими статинами стосувалися практично всіх ліпідних параметрів. Окрім того, у світлі нових даних щодо ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) слід враховувати користь розувастатину щодо підвищення цього ліпідного параметра порівняно з іншими статинами, які були продемонстровані у порівняльних випробуваннях (STELLAR, MERCURY I і II, DISCOVERY-alpha, VOYAGER тощо).

Сучасна стратегія лікування всіх захворювань, зокрема ССЗ, характеризується системністю і передбачає проведення ефективної та безпечної фармакотерапії. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), раціональне медикаментозне лікування передбачає отримання пацієнтами якісних препаратів, що відповідають клінічним умовам, у необхідній дозі та за найменших витрат для хворого і держави, тобто генеричних, які є менш вартісними. У зв'язку з цим лікар-практик і пацієнт у межах розробки спільної тактики та стратегії терапії щодня стикаються із проблемою вибору не тільки ефективного й безпечного, але й економічно вигідного лікарського засобу з наявного арсеналу медикаментів. Процедура вибору препарату для конкретного хворого здійснюється за складним алгоритмом, що ґрунтується на ієрархії чинників: клінічних, економічних, етичних, психологічних, соціальних та ін.

Роль генериків у лікуванні ІХС

Характерною особливістю сучасного українського фармацевтичного ринку є насичення переважно не оригінальними препаратами, а вже відомими лікарськими засобами, що приховані за різними торговими назвами, — генериками. Відповідно до сучасних уявлень, «ідеальний» генерик повинен мати аналогічні оригінальному препарату ефективність і безпеку при проведенні фармакотерапії.

Згідно з настановою СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018, двоє ліків, що містять однакову діючу речовину, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їхня біодоступність (швидкість та ступінь абсорбції) після введення у тій самій молярній дозі входить до попередньо встановлених критеріїв прийнятності. Останні слугують для забезпечення порівняння характеристик перпаратів *in vivo*, тобто для визначення подібності з точки зору безпеки та ефективності.

Концепція біоеквівалентності є основою для генеричних засобів згідно зі статтею 10 (1) Директиви 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС. Мета встановлення біоеквівалентності досліджуваних ліків — доведення еквівалентності

біофармацевтичної якості тестованого і референтного препаратів за участю здорових добровольців, щоб екстраполювати результати доклінічних і клінічних досліджень, проведених для референтного засобу, на тестований.

Відповідно до «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення комісії з питань етики» (затверджено Наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 зі змінами), «СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2005 «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності», еквівалентність *in vivo* генеричного та інноваційного (референтного) препаратів у твердих лікарських формах (системної дії) для перорального застосування слід доводити насамперед у межах клінічних досліджень з оцінки їхньої біоеквівалентності за участю здорових добровольців.

Одним із провідних вітчизняних фармацевтичних виробників ТОВ «Фарма Старт» (на сьогодні відбулася інтеграція зі швейцарською компанією ACINO) розроблено генеричний засіб, який містить розувастатин, і з 2013 р. доступний на фармринку України як препарат **Клівас**. Із 2015 р. він є найбільш продаваним (за кількістю упаковок) лікарським засобом серед найчастіше застосовуваних гіполіпідемічних ліків (як-от аторвастатин/розувастатин). Виробництво Клівасу відповідає усім вимогам стандартів належної виробничої практики (GMP), що підтверджено сертифікатом EU GMP щодо всіх ліній виробництва.

Клінічне дослідження біоеквівалентності препаратів Клівас і Крестор

Згідно з сучасними регуляторними вимогами, з метою проведення процедури державної реєстрації препаратів та отримання дозволу на маркетинг компанією ТОВ «Фарма Старт» було виконане клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів Клівас 20 (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг виробництва ТОВ «Фарма Старт», Україна) і Крестор (таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг виробництва IPR Pharmaceuticals Inc., Пуерто-Ріко, США) для AstraZeneca UK Limited (Велика Британія) за участю здорових добровольців. Дане випробування проводили відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» та затвердженого протоколу дослідження (версія 2 від 26.07.2011), з дотриманням принципів належної клінічної практики (GCP) згідно із СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», CPMP/ICH/135/95 (E6) Note for Guidance on good clinical practice, 2002, CPMP/EWP/QWP/1401/98 Revision 1 / Corr of the Guideline on the investigation of bioequivalence, СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2005 «Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності», керуючих документів Європейського співтовариства, ВООЗ та ін.

Метою порівняльного рандомізованого перехресного дослідження із двома періодами і двома послідовностями було вивчення біоеквівалентності двох ліків, які містять розувастатин, — препаратів Клівас 20 та Крестор при застосуванні добровольцями одноразової дози натщесерце. Також виконували «засліплення» аналітичного етапу випробування і статистичну обробку результатів. Загалом у клінічне дослідження було залучено 26 здорових добровольців обох статей, які відповідали критеріям включення/виключення. Всі учасники завершили участь у дослідженні.

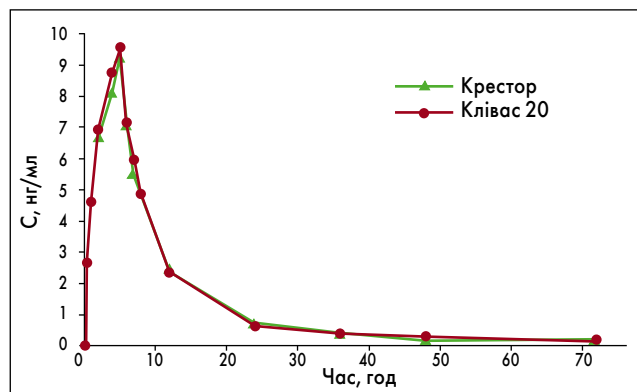


Рисунок. Зіставлені криві А та В залежності «концентрація – час» для препаратів розувастатину (середні арифметичні)

Клінічну частину дослідження було проведено у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету (м. Харків), відповідальний дослідник — д. мед. н., професор І.А. Зупанець. Біоаналітичну частину та статистичну обробку результатів виконували у ТОВ «Біоаналітична лабораторія «Клінфарм», відповідальний виконавець — к. б. н. В.Є. Сабко.

На рисунку представлені дані про середню плазмову концентрацію розувастатину у здорових добровольців (n=26) після одноразового перорального застосування препаратів Клівас 20 та Крестор.

Після приймання препаратів Клівас 20 та Крестор середні значення основних констант фармакокінетики склали:

- максимальної концентрації (C_{max}) розувастатину в плазмі крові — 10,18 та 9,698 нг/мл відповідно;
- значення площі під фармакокінетичними кривими розувастатину від нуля до останньої точки відбору крові (AUC_{0-t}) — 95,35 та 96,03 нг×год/мл відповідно.

Аналіз отриманих даних для параметра AUC_{0-t} свідчить, що знайдені межі 90%-го довірчого інтервалу (ДІ) для відношень геометричних середніх становлять 81,37-109,89%, тобто не виходять за межі допустимого діапазону 80-125%. Таким чином, за показником AUC_{0-t} біоеквівалентність препарату Клівас 20 щодо препарату Крестор доведена. Стосовно параметра C_{max} аналіз результатів вказує на те, що знайдені межі 90%-го ДІ для відношень геометричних середніх складають 86,80-113,32%, тобто не виходять за межі допустимого діапазону 80-125%. Тож біоеквівалентність препарату Клівас 20 щодо препарату Крестор за показником C_{max} було доведено. Ґрунтуючись на оцінці параметрів C_{max} та AUC_{0-t} , можна дійти висновку, що препарат Клівас 20 є біоеквівалентним препаратом Крестор при застосуванні здоровими добровольцями у пероральній формі одноразової дози натщесерце.

Таким чином, Клівас 20 та Крестор є біоеквівалентними, а отже, взаємозамінними лікарськими засобами.

Важливість доступності інформації щодо взаємозамінності генерика та оригінального препарату

На сьогодні українські лікарі, фармацевтичні працівники та хворі позбавлені доступу до важливої інформації стосовно того, чи доведено взаємозамінність генерика та оригінального препарату. Для клініцистів ці відомості є важливими, щоб раціонально обирати ефективні та безпечні ліки (із доведеною біоеквівалентністю), для провізорів — аби була можливість проводити належну генеричну заміну, а для пацієнтів — щоб бути поінформованими стосовно якості призначеного лікарського засобу.

Відсутність доступу до даних щодо взаємозамінності суттєво ускладнює вибір ліків, й клініцисти часто вимушені призначати той чи інший препарат на власну думку або в межах рекламних заходів фармацевтичних компаній. У зв'язку з цим доступність інформації стосовно взаємозамінності лікарських засобів є вельми актуальною в нашій країні.

Саме це було поштовхом для створення спеціалізованого видання — «Довідника еквівалентності лікарських засобів — Rx index», який містить дані про препарати, зареєстровані в Україні. Тут наявна інформація щодо належності препаратів до певного типу (оригінальний, генеричний, із добре вивченим медичним застосуванням тощо) та обраного методу доведення еквівалентності. Представлену в даному виданні класифікацію еквівалентності лікарських засобів (присвоєння відповідного коду) затверджено методичними рекомендаціями МОЗ України «Теоретичне обґрунтування та реалізація сучасних принципів оцінки еквівалентності лікарських засобів в Україні» (І.А. Зупанець та співавт., 2017). Таким чином, «Довідник еквівалентності лікарських засобів — Rx index» інформує про терапевтичну еквівалентність оригінального засобу та генерика і допоможе лікареві призначити той чи інший препарат на підставі фармакокінетичних та фармакоекономічних показників відповідно до стандарту лікувально-діагностичного процесу.

У даному виданні представлено понад 100 препаратів, що містять активну речовину розувастатин у дозуванні 10, 20, 30 та 40 мг. Але серед них не всі мають відповідну інформацію (код) щодо типу (оригінальний або генеричний) та взаємозамінності. За результатами проведеного клінічного дослідження з вивчення біоеквівалентності, у довіднику лікарських засіб Клівас 20 має код В1.1. Це означає, що:

- взаємозамінність препарату Клівас 20 встановлено шляхом проведення дослідження біоеквівалентності (*in vivo*);
- взаємозамінність підтверджено шляхом проведення дослідження біоеквівалентності порівняно з оригінальним засобом (Крестор);
- Клівас 20 є якісним генеричним препаратом із доведеними ефективністю та безпекою.

Список літератури знаходиться в редакції

UA-CLIV-PUB-022021-045

Валсартан — 25 років в арсеналі лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) достатньо швидко увійшли в широку клінічну практику лікування осіб із серцево-судинними захворюваннями. Ці препарати представляють сімейство блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), яка відіграє одну із провідних ролей у патогенезі ССЗ, як-то артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність (СН) та хронічна хвороба нирок (ХХН).

Історія винайдення блокаторів РАС почалася з 1898 р., коли R. Tigerstedt та P. Bergman виявили, що нирки мають важливе значення для процесу регуляції артеріального тиску (АТ). Потім у 1930 р. H. Goldblatt встановив, що ішемія нирки призводить до вазоконстрикції, а 1939 р. з'ясувалося, що нирки синтезують ренін, та було визначено його роль. Перший блокатор РАС — каптоприл — з'явився на фармринку 1975 р. Після нього було зареєстровано еналаприл.

Проте, як кажуть, «вдосконаленню немає меж». Фармацевти продовжували пошук більш безпечних та ефективних блокаторів РАС. На їхню думку, такими могли стати БРА, адже вони селективно блокують лише рецептори ангіотензину II 1-го типу. Також дія БРА не залежить від кількості ангіотензину II та місця, де він наявний (у плазмі, тканинах, клітинах), тому для них не характерний ефект «вислизання».

Перший БРА лосартан було схвалено для клінічного використання у США 1995 р. Потім 1996 р. у Європі з'являється валсартан, а далі — ірбесартан, кандесартан, олмесартан, телмісартан, епросартан та азилсартан. Із часом науковці не отримали доказів, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) втрачають свій клінічний вплив через ефект «вислизання», але було підтверджено те, що БРА асоційовані з найменшою кількістю побічних реакцій. Останнє забезпечило цій групі антигіпертензивних засобів перше місце в рейтингу ліків із найкращою прихильністю пацієнтів до терапії. Це, своєю чергою, зумовило їхню високу ефективність у лікуванні ССЗ та, особливо, контролі АТ за даними деяких досліджень [1–4].

Серед усього розмаїття БРА виділяється цюгоричний «ювіляр» валсартан, що наявний на фармринку вже 25 років. Незважаючи на те що препарат відноситься до так званих старих представників цього класу, він зберігає свої провідні позиції як один із найбільше використовуваних сартанів у світі. Чим саме приваблює валсартан лікарів і чи дійсно заслуговує на свою першість? Давайте розберемося.

Із чим пов'язані основні ефекти валсартану?

Фізико-хімічні властивості, фармакокінетика та фармакодинаміка валсартану були всебічно описані у науковій літературі [5–6]. Валсартан не має унікальних властивостей, які б вказували на його переваги перед іншими БРА. Наразі доступні дані порівняльних досліджень, де валсартан як поступався за деякими параметрами контролю АТ іншим сартанам, так і був не гіршим або кращим [7–13]. Фактично, завдяки своїй тривалості існування на фармацевтичному ринку, широкому застосуванню та ефективності, валсартан став препаратом-еталоном для порівняння інших сартанів. Тобто коли нові БРА з'являлися на фармринку, в межах досліджень було доведено їхній не гірший ефект порівняно з валсартаном.

Основні ефекти валсартану пов'язані з блокадою рецепторів ангіотензину II 1-го типу [18]:

- вазодилатація;
- блокада симпатичної активності (через блокаду симпатичного центру довгастого мозку);
- покращення ренальної перфузії та функції;
- зменшення атеросклеротичного ушкодження.

Окрім того, описано можливість валсартану стимулювати рецептори ангіотензину II 2-го типу. Це може приводити до зростання локальної концентрації ангіотензину II (забезпечує захист клітин від ішемічного ураження) та вазодилатації через збільшення продукції брадікініну, який своєю чергою стимулює синтез оксиду азоту та циклічного гуанілатмонофосфату, що забезпечує захист ендотелію [19, 20].

Ефективність валсартану в лікуванні АГ

Клінічну ефективність валсартану в лікуванні АГ оцінювали як при монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Так, у дев'яти подвійних маскованих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, які загалом включали 4067 пацієнтів з АГ 1-2 ст., вивчали дію валсартану в дозах від 10 до 320 мг. Було відзначено дозозалежний ефект, а також те, що початкова доза для хворих на АГ має становити 80 мг [17, 21]. У дослідженні Val-MARC за участю осіб з АГ 2-го ст. порівнювали АТ-знижувальний ефект валсартану в дозі 160 мг, яку потім збільшували до 320 мг, та комбінації валсартану/гідрохлортиазиду (ГХТЗ) у дозі 160/12,5 мг, яку потім підвищували до 320/12,5 мг [22].

Як і очікувалося, комбінація виявилася дієвішою, ніж монотерапія у зниженні АТ. Цікавими були також результати додаткового аналізу ефективності у різних популяціях (рис. 1). Адже відомо, що блокатори РАС є менш ефективними в осіб похилого віку та афроамериканців через низьку активність РАС у цих когортах хворих. Отримані дані продемонстрували, що у межах монотерапії та в комбінації з ГХТЗ валсартан однаково знижував АТ у різних популяціях пацієнтів.

Крім того, доступні результати дослідження, в яких порівнювали антигіпертензивний ефект валсартану із β-блокаторами, іАПФ, іншими БРА та антагоністами кальцію (АК) [11–13, 23–31]. У більшості випадків валсартан демонстрував таку саму або кращу ефективність порівняно з іншими препаратами зазначених груп.

Натепер основною тактикою ведення більшості пацієнтів з АГ є застосування подвійної комбінованої терапії, за недостатньої ефективності якої в повній дозі рекомендовано переходити на потрійну фіксовану комбінацію. Результати численних досліджень продемонстрували, що сумісне застосування ліків у середніх дозах є значно ефективнішим у зниженні АТ та безпечнішим, ніж подвоєння дози монопрепарату. Так, у дослідженні ValDICTATE комбінація валсартану/ГХТЗ у дозі 160/12,5 мг забезпечувала досягнення цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.) у більшій кількості пацієнтів, ніж монотерапія ГХТЗ, дозу якого збільшували із 12,5 до 25 мг. Середнє зниження систолічного (САТ) / діастолічного АТ (ДАТ) становило 12,4/7,5 мм рт. ст. у групі валсартану/ГХТЗ та 5,6/2,1 мм рт. ст. при використанні ГХТЗ відповідно (p<0,001) [32]. Наразі комбінація валсартану/ГХТЗ є однією з найбільш популярних і широко застосовуваних.

На додаток, швидкої популярності набула комбінація валсартану з амлодипіном. Передумови для її створення склалися ще після результатів випробування VALUE, до якого було залучено 15 245 пацієнтів віком ≥50 років з АГ та високим ризиком розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень [33]. Дослідники дійшли загального висновку, що валсартан та амлодипін є однаково ефективними у запобіганні виникненню СС-подій.

Амлодипін та валсартан є схожими за механізмом дії, тому при поєднанні, ймовірно, посилюють позитивні ефекти один одного (як антигіпертензивні, так і захисні кардіоваскулярні) та розширюють можливості для призначення. Крім того, відомо, що поєднання блокатора РАС з АК значно знижує ризик розвитку побічних явищ. Так, наприклад, частота виникнення периферичних набряків, пов'язана з периферичною артеріальною вазодилатацією, на тлі монотерапії амлодипіном може сягати 20–25%. У процесі дослідження D.A. Calhoun et al. при поєднанні з валсартаном вона становила лише 8,5% [34]. У даному випадку валсартан відіграє роль не тільки артеріального, але й венозного вазодилатора.

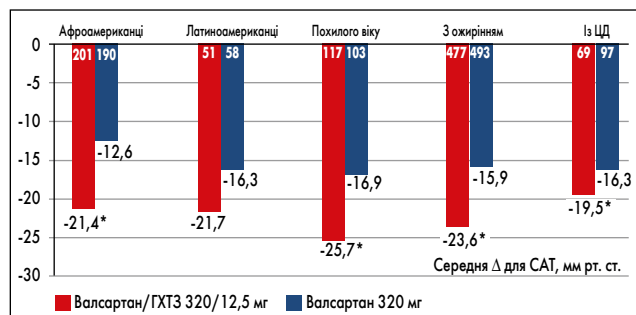


Рис. 1. Дані рандомізованого відкритого дослідження Val-MARC з оцінки ефективності валсартану та валсартану/ГХТЗ в осіб з АГ 2-го ст. у різних підгрупах
Примітка: * Достовірно порівняно з монотерапією, показники на стовпчиках вказують на кількість пацієнтів у підгрупах [22].

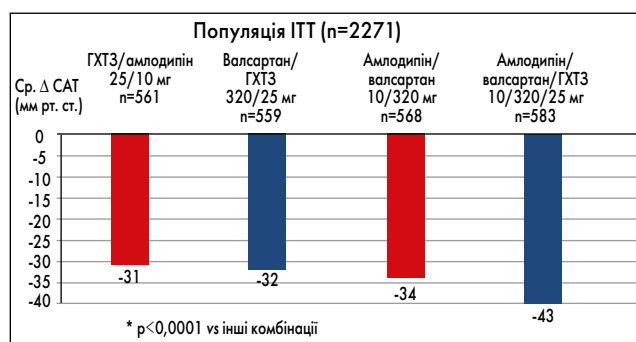


Рис. 2. Зниження САТ на тлі потрійної комбінації порівняно з подвійними
Примітка: Препарати призначали за принципом intent-to-treat (ITT).

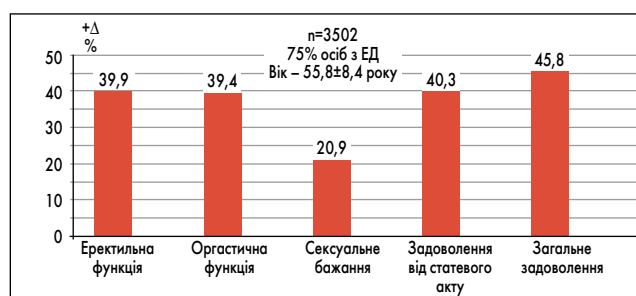


Рис. 3. Поліпшення компонентів ерекційної функції на тлі застосування валсартану

У дослідженні R. Fogari et al. були отримані вельми несподівані результати. Так, сумісне застосування амлодипіну, що як дигідропіридинний АК може збільшувати ймовірність виникнення порушень серцевого ритму через активацію симпатоадреналової системи, та атенололу, який прямо блокує активність симпатоадреналової системи, гірше попереджало пароксизми розвитку фібриляції передсердь (ФП), ніж комбінація амлодипіну/валсартану [35].

У разі недостатньої ефективності повнодозової подвійної комбінації переходять на потрійну фіксовану комбінацію — блокатор РАС, АК та діуретик.

Клінічний вплив валсартану в пацієнтів із СН

Серед БРА виділяють лише три препарати — лозартан, валсартан та кандесартан, які рекомендовані настановами для лікування СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) за непереносимості іАПФ. Валсартан «заслужив» таку честь завдяки дослідженню Val-HeFT, в якому продемонстровано, що на тлі його приймання порівняно із плацебо ризик госпіталізацій із приводу СН знижувався на 27,5% [36]. Окрім того, валсартан сприяв зниженню рівня натрійуретичного пептиду та активності норадреналіну, зменшенню порожнини серця та збільшенню ФВ лівого шлуночка [37, 38]. Це було підтверджено також в інших невеликих дослідженнях [39]. Також слід пам'ятати, що особливістю призначення валсартану при СН, на відміну від АГ, є те, що його необхідно використовувати двічі на день, а цільова доза має становити 320 мг/добу.

Продовження досліджень із застосування валсартану при СН привело до створення нової комбінації, яка перевершила іАПФ у запобіганні виникненню ускладнень та стала головною подією останніх років у лікуванні СН, — валсартану/сакубітрілу.

Місце валсартану в лікуванні ішемічної хвороби серця

Було проведено дослідження VALIANT, в якому пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) лікували валсартаном чи каптоприлом, або комбінацією валсартану/каптоприлу [42]. За отриманими даними, не виявлено достовірної різниці між схемами терапії в частоті летальних випадків із будь-яких причин (19,9; 19,5 та 19,3% відповідно) та комбінованої кінцевої точки, як-то СС-смерть, інфаркт міокарда, госпіталізація із приводу СН (31,1; 31,1 та 31,9% відповідно). Таким чином, валсартан виявився не гіршим, ніж «перевірений» іАПФ.

Спеціальними рандомізованими дослідженнями щодо оцінки впливу на жорсткі кінцеві точки інших сартанів при ГКС не проводили. Тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування ГКС з елевациєю сегмента ST 2012 та 2017 рр. вказано, що пацієнтам із ГКС за наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка чи СН, АГ, цукрового діабету (ЦД) або переднього інфаркту міокарда рекомендоване застосування іАПФ. У разі непереносимості іАПФ слід розглядати БРА, при цьому перевагу має валсартан [43, 44].

Можливість використання валсартану при ГКС також підтримується результатами дослідження VALVACE, в якому вивчали частоту рестенозів після застосування звичайних стентів у групах приймання 80 мг валсартану та іАПФ (раміприлу, еналаприлу, каптоприлу) [45]. У підгрупі пацієнтів із ГКС виявилось, що валсартан зменшував ймовірність рестенозів із 43 до 14% (p<0,001). Окрім того, у підгрупі осіб із ЦД цей відсоток зменшувався з 43 до 24% (p<0,01). Пояснити такий позитивний вплив валсартану на прогресування коронарного атеросклерозу можна його судинними протекторними властивостями. На тлі терапії, до складу яких входив валсартан, знижувалися маркери, які відображають прозапальну активність. Це свідчить про протизапальні ефекти БРА, які сприяють зменшенню прогресування атеросклерозу.

Вплив на маркери запалення може бути корисним при хронічному коронарному синдромі, що забезпечує можливість призначати валсартан. Згідно з останніми рекомендаціями щодо діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому (2019), іАПФ слід призначати пацієнтам із СН або систолічною дисфункцією лівого шлуночка, АГ або ЦД. Також необхідно обговорювати використання цих препаратів за наявності дуже високого СС-ризiku (зазвичай це пацієнти після перенесеного інфаркту міокарда) [50]. У разі їхньої непереносимості потрібно застосовувати БРА, серед яких і валсартан. Як показали результати дослідження ONTARGET, у пацієнтів групи високого СС-ризiku (74% мали ішемічну хворобу серця) БРА такі ж ефективні у запобіганні розвитку СС-ускладнень, як іАПФ.

Клінічна ефективність валсартану в терапії хворих на нефропатію

Під терміном «нефропатія» зазвичай розуміють ураження нирок із протеїнурією. Нефропатія може бути діабетичного та недіабетичного походження. Найчастіше вивчали ефективність БРА при протеїнурії на тлі ЦД 2-го типу.

Валсартан не є винятком серед інших сартанів. Вплив препарату на рівень протеїнурії оцінювали у випробуванні MARVAL порівняно з амлодипіном [53]. Виявилось, що при однаковому ступені зниження АТ БРА забезпечував достовірно виразніше зменшення протеїнурії (p<0,001). Також увагу привернуло те, що валсартан знижував рівень протеїнурії як у осіб з АГ, так і у нормотензивних пацієнтів.

Стратегія ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Робоча група з лікування гострих коронарних синдромів (ГКС) у хворих, які не мають стійкого підйому сегмента ST, Європейського товариства кардіологів (ESC) розробила рекомендації, що мають допомогти лікарям у прийнятті рішень в щоденній практиці та впровадженні найкращих стратегій ведення для кожного окремого пацієнта із ГКС без підйому сегмента ST. Пропонуємо до вашої уваги інфографіку основних положень документа.

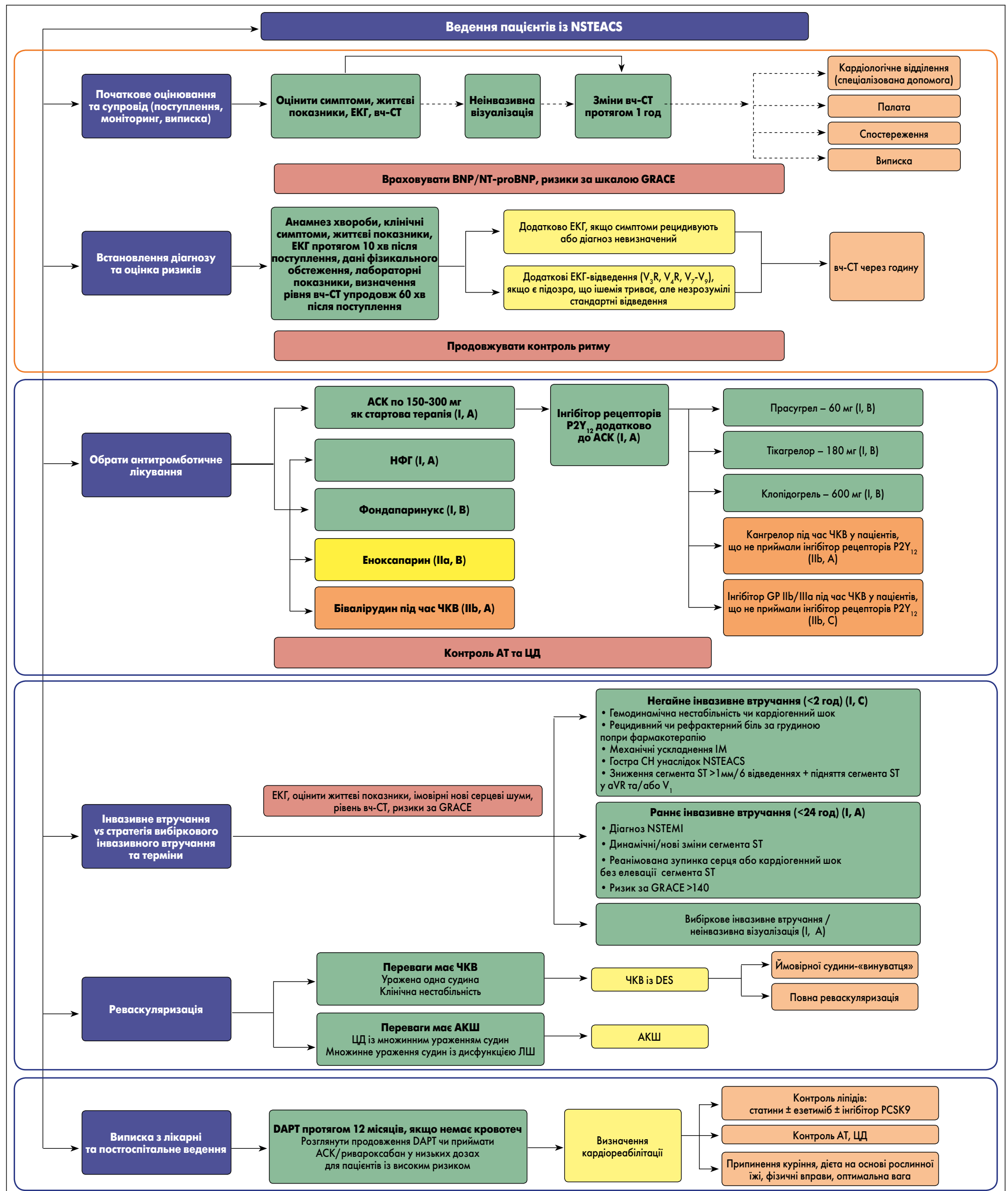


Рисунок. Алгоритм ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента ST

Примітки: BNP – натрійуретичний пептид типу B, NT-proBNP – N-кінцевий натрійуретичний пептид типу proBNP, DES – стент, що вкладає ліки, GP – глікопротеїн, GRACE – Глобальний реєстр гострих коронарних подій, вч-СТ – високочутливий серцевий тропонін, NSTEACS – гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST, NSTEMI – інфаркт міокарда без елевації сегмента ST, PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин-кесінового типу 9, АТ – артеріальний тиск. Адаптовано за ESC, 2020.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

Складні аспекти електрокардіографічної діагностики та лікування фібриляції передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) – одне з найчастіших порушень серцевого ритму. Поширеність ФП у світі загалом становить 1% та з віком зростає. За прогнозними оцінками, до 2050 р. частка осіб із ФП збільшиться принаймні вдвічі. Про сучасні методи діагностики та стратегії лікування ФП розповідає завідувач кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н. Михайло Степанович Сороківський.

«Полювання» на ФП: нюанси діагностики

На сьогоднішній день сучасну інформацію щодо ФП представлено у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів із діагностики та лікування ФП, які розроблені у співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (ESC/EACT, 2020). Як зазначено у цьому засадничому документі, ФП являє собою суправентрикулярну аритмію з некоординованою електричною активацією передсердь і, відповідно, їхніми неефективними скороченнями (Hindricks et al., 2020). Електрокардіографічними (ЕКГ) ознаками ФП є нерегулярні інтервали R-R – без порушень атріовентрикулярної (АВ) провідності, відсутність чітких повторюваних зубців Р, нерегулярна активація передсердь (хвилі f).

Своєю чергою клінічна ФП – це симптомна чи безсимптомна ФП, задокументована на поверхневій ЕКГ чи 30-секундному записі. Варто зауважити, що 30-секундна ЕКГ на 1-канальному електрокардіографі еквівалентна 1,5 м стрічки. Але іноді для підтвердження діагнозу ФП достатньо однієї ЕКГ у 12 відведеннях, тобто 4 або 6 с запису. Термін «субклінічна ФП» використовують для пацієнтів без клінічних симптомів ФП, в яких немає фіксованої ФП на ЕКГ чи 30-секундному записі.

Окремий розділ у настанові присвячено епізодам серцевого ритму передсердь (АНРЕ) – подіям високої частоти серцевих скорочень (ЧСС) у передсердях, що зафіксовані імплантованими пристроями. При цьому частота скорочень передсердь становить ≥ 175 уд./хв тривалістю понад 5 хв (такий час доцільний, оскільки можуть бути зареєстровані певні артефакти, через які є імовірність помилкового діагнозу).

Також у рекомендаціях представлені засоби «полювання» на ФП, які виправдовують себе через чутливість та специфічність:

- осцилометрична манжета для вимірювання артеріального тиску та пальпація пульсу для подальшого ретельного скринінгу;
- фотоплетизмографія на смартфоні;
- переривчаста ЕКГ на смарт-годиннику;
- довгостроковий моніторинг ЕКГ за Голтером;
- «patch»-пристрої для безперервної реєстрації ЕКГ протягом 1-2 тижнів.

Проте слід зазначити, що перелічені засоби діагностики ФП мають зворотний бік у зв'язку із псевдопозитивними результатами. Внаслідок цього в пацієнта виникають роздратування та депресія через можливі хибні покази при самостійному записі ЕКГ. Лікар же може призначити невідповідне медикаментозне лікування, проводити недоцільні діагностичні та терапевтичні маніпуляції тощо.

Окрім того, до проблемних знахідок (без використання 12-канальної ЕКГ), які можуть спантеличити клініциста, можна віднести часту передсердну екстрасистолію, блоковані передсерді екстрасистолі, порушення АВ-провідності, артефакт ізолінії, а також спроби аналізувати непридатну якість запису.

Так звана мікрофібриляція передсердь (мікро-ФП) являє собою короткий епізод ≥ 4 послідовних надшлуночкових скорочень із нерегулярними інтервалами R-R та відсутністю зубців Р, що триває < 30 с (Johnson, Linda, 2019). Короткочасні епізоди мікро-ФП є прогностично несприятливими, оскільки пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ФП із плином часу та/або вказують на більшу ймовірність невиявленої ФП (Fredriksson et al., 2020).

Подійне моніторування

Пристрої для подійного амбулаторного кардіологічного моніторингу збирають та аналізують довгострокові дані для надійної діагностики. Вони стають дуже популярними для безперервного контролю серцевих захворювань. Нещодавні досягнення дозволили отримати доступні та надійні рішення, за допомогою яких є нагода легко контролювати вразливі групи населення. Так, сучасні пристрої для подійного моніторингу вмонтовуються у мобільні телефони, годинники та навіть окуляри. Вони забезпечують раннє виявлення важливих патофізіологічних подій, що приводить до своєчасного звернення по медичну допомогу (Sana et al., 2020).

Подійне моніторування переважає голтерівське у тих випадках, коли аритмії є нечастими (раз на місяць, раз на два місяці). Загалом серед можливостей подійного моніторування ЕКГ варто відзначити:

- тривалість спостереження є практично необмеженою;
- тривалість записів – від 10 с до кількох годин;
- деякі прилади не потрібно носити на собі (але необхідно із собою), а також вони мають малий розмір та вагу;
- можливість запису ЕКГ від 1 до 7 каналів;
- лікар може отримати інформацію від пацієнта за допомогою Інтернету за лічені секунди.

Водночас подійне моніторування ЕКГ має свої обмеження, зокрема, пристрій завжди має бути з собою (смартфон, планшет) та потрібна наявність інтернет-з'язку для швидкого пересилання інформації. До того ж одноканальний запис (1 стандартне відведення) часто не дозволяє правильно розпізнати аритмію. Крім того, слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта і його навички користування смартфоном.

Досвід власних 133 досліджень тривалістю від 2 тижнів до 3 місяців, проведених у кардіологічній клініці «Ритм» та Навчально-діагностичному центрі «Моніторування серця», дозволив виявити пароксизми ФП у 24 осіб (18%), тріпотіння передсердь (ТП) – у 7 (5,2%), суправентрикулярні тахікардії – у 15 (11,3%), симптомну екстрасистолію – у 23 (17,3%). Вочевидь, своєчасне виявлення зазначених порушень дозволило прийняти життєво необхідні рішення та вжити відповідних заходів як для профілактики тромботичних ускладнень, так і для вибору стратегії утримання ритму чи його відновлення.

Контроль ритму

Стратегія контролю ритму полягає у прагненні до відновлення та утримання синусового ритму. Це передбачає поєднання лікувальних підходів, які включають кардіоверсію, катетерну абляцію, антиаритмічні препарати (ААП), відповідну антикоагулянтну та всебічну профілактичну терапію.

Відповідно до рекомендацій, лікування контролю ритму доцільно проводити для покращення симптомів та якості життя в усіх пацієнтів із симптомами ФП (I, A) (Hindricks et al., 2020).

ААП, що застосовують для відновлення синусового ритму, є аміодарон, флекаїнід, пропafenон, вернакалант (препарат III класу, який наразі недоступний), ібутилід (Hindricks et al., 2020). За відсутності або при мінімальних ознаках структурного захворювання серця призначають дронедарон (I, A), флекаїнід (I, A), пропafenон (I, A), соталол (IIb, A) або катетерну абляцію. У разі наявності ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду (СНзФВ) або виразного захворювання клапанів показані аміодарон (I, A), дронедарон (I, A), соталол (IIb, A) або катетерна абляція. При СНзФВ використовують аміодарон чи катетерну абляцію (Hindricks et al., 2020).

Аміодарон є найефективнішим ААП. За даними клінічних досліджень, амідарон показав найбільшу користь порівняно з донедароном та соталолом. Аміодарон безпечніший за флекаїнід та пропafenон стосовно проаритмогенних ефектів (Hindricks et al., 2020). Також він здатний знижувати ЧСС, що важливо для пацієнтів із СН.

Довідка «ЗУ»

Кордарон компанії «Санофі-Авентіс Україна» є оригінальним препаратом амідарону, який вже понад 50 років залишається найчастіше вживаним антиаритмічним засобом (Florek, Girzadas, 2020).

Кордарон застосовують для профілактики рецидивів шлуночкової та суправентрикулярної тахікардії, фібриляції шлуночків, а також для лікування суправентрикулярної тахікардії, уповільнення або зменшення ФП та ТП, при ІХС та/або порушенні функції лівого шлуночка.

Кордарон є препаратом вибору при лікуванні та профілактиці порушень серцевого ритму в осіб із синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта, застійною СН, а також найефективнішим антиаритмічним препаратом у купіруванні пароксизмів ФП (Єрмакович, Чернишов, 2015).

Кордарон – антиаритмічний засіб із доведеною ефективністю для первинної профілактики раптової кардіальної смерті. У мінімальних ефективних дозах (100-200 мг/добу) препарат демонструє вкрай низьку частоту тяжких побічних ефектів (Chokesuwattanakul et al., 2020).



М.С. Сороківський

Варто зауважити, що амідарон слід обережно застосовувати із препаратами, які подовжують інтервал QT, а також спільно з варфарином та дигоксином. Амідарон подовжує QT, але лише у 0,5% випадків може викликати життєво небезпечні пароксизмальні шлуночкові тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*). Водночас при QT > 500 мс препарат варто відмінити. Також амідарон протипоказаний при клінічно вираженому гіпертиреозі.

У попередніх рекомендаціях зазначалося, що амідарон ефективніше запобігає рецидивам ФП, ніж інші ААП, але позасерцеві токсичні ефекти при його застосуванні є поширеним явищем, що посилюються з часом. Із цієї причини спочатку слід розглянути інші ААП (IIa) (ESC/EACT, 2016).

Натомість в останній настанові йдеться про те, що амідарон рекомендований для тривалого контролю ритму усім пацієнтам із ФП, зокрема хворим на СНзФВ. Проте, зважаючи на його позасерцеву токсичність, за можливості слід розглянути призначення інших ААП (I, A) (ESC/EACT, 2020). Але при цьому слід розуміти, що ці препарати також мають певні обмеження для застосування. Наприклад, флекаїнід є ефективним препаратом для запобігання рецидивам ФП, проте його не можна застосовувати при нирковій недостатності, ІХС та зниженій ФВ лівого шлуночка, а також блокаді лівої ніжки пучка Гіса або QRS > 120 мс. Препарат має бути відмінений при розширенні QRS $> 25\%$.

Пропafenон не можна призначати пацієнтам із нирковою та печінковою недостатністю, а також за наявності ІХС, зниженої ФВ лівого шлуночка та особам із бронхіальною астмою. Препарат також не використовують при блокаді лівої ніжки пучка Гіса або QRS > 120 мс та відмінюють при розширенні QRS $> 25\%$. Пропafenон і флекаїнід можуть збільшувати тривалість циклу ТП і призводити до АВ-проведення 1:1 із надмірним зростанням ЧСС.

Стратегія контролю ЧСС

Контроль ЧСС передбачає застосування базової терапії в усіх пацієнтів із ФП, стратегії першого вибору в безсимптомних чи малосимптомних хворих на ФП, а також має проводитися після невдалих спроб відновити синусовий ритм.

Препаратами для контролю частоти при ФП є β -блокатори (метопрололу тартат, метопрололу сукцинат, бісопролол, атенолол, есмолол, ландіолол, небіволол, карведилол), недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем), глікозиди наперстянки (дигоксин, дигітоксин), а також амідарон. **При цьому у європейських настановах зовсім не згадується етацизин для контролю ЧСС у пацієнтів із ФП, тож, відповідно, таке призначення є недоцільним.**

Якщо пацієнт тяжкий / зі зниженою ФВ / віком > 75 років / з ІХС (або якщо лікар не впевнений у тому, що у хворого відсутня ІХС), при цьому немає вираженого тиреотоксикозу та захворювань легень, – препаратом першого вибору може бути амідарон.

Таким чином, наріжними каменями ведення пацієнтів із ФП чи ТП є:

1. Своєчасна діагностика ФП/ТП із використанням сучасних телеметричних методів у складних випадках.
2. Правильний вибір лікувальної тактики, спрямованої на відновлення синусового ритму.
3. Рациональний підхід до призначення ААП для утримання синусового ритму чи контролю ЧСС.
4. Відповідна антикоагулянтна та «up-stream»-терапія з модифікацією способу життя.

Підготувала **Олександра Демецька**



Порівняння ефекту клопідогрелю та тікагрелору в пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця після черезшкірного коронарного втручання

Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є широко застосовуваною процедурою у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС) і вважається безпечною. За останнє десятиліття частота асоційованих із ЧКВ тромбозу стенту, інфаркту міокарда (ІМ) із зубцем Q, інсульту та смерті значно знизилася, і наразі вони є рідкісними перипроцедурними ускладненнями. Однак сьогодні все частіше реєструють міонекроз, пов'язаний із ЧКВ, що може вплинути на довгостроковий прогноз пацієнтів. Сучасними стандартними методами лікування при плановому ЧКВ вважаються клопідогрель та ацетилсаліцилова кислота. J. Silvain et al. провели дослідження ALPHEUS із метою вивчити, чи має тікагрелор переваги порівняно із клопідогрелем у зменшенні перипроцедурного некрозу міокарда у хворих на стабільну ІХС, які перенесли планову ЧКВ високого ризику. Отримані результати доступні в онлайн-версії матеріалу за посиланням [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32236-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32236-4).

Перипроцедурний міонекроз нерідко є безсимптомним, однак може затримати виписку пацієнтів з лікарні та асоціюватися з підвищеним ризиком серйозних кардіальних побічних явищ у майбутньому, включно зі смертю. Оклюзія бічних гілок, сповільнення коронарного току та емболізація є потенційними механізмами атеротромботичних ускладнень, тому необхідне призначення ефективної антитромбоцитарної терапії. Інгібітори рецепторів P2Y₁₂ прасугрел та тікагрелор показали перевагу в осіб із гострим коронарним синдромом при ЧКВ завдяки потужнішому та швидшому початку дії порівняно із клопідогрелем, однак корелюють з вищим ризиком кровотечі. Також прасугрел і тікагрелор не були належним чином досліджені при виконанні планового ЧКВ (Wiviott et al., 2007; Gurbel et al., 2009). Тож стандартом лікування на сьогодні лишається клопідогрель.

У контексті пошуку нових доказів J. Silvain et al. (2020) провели дослідження ALPHEUS, в якому вивчали ефект клопідогрелю або тікагрелору щодо зменшення ішемічних подій, зокрема перипроцедурного некрозу міокарда, у стабільних пацієнтів з ІХС, які перенесли планове ЧКВ.

Матеріали й методи дослідження Когорта учасників та розподіл за групами

Рандомізоване відкрите дослідження ALPHEUS III фази було проведене у 49 лікарнях Франції та Чехії з січня 2017 по травень 2020 рр. Загалом 1910 пацієнтів випадковим чином розподілили (1:1) для отримання клопідогрелю (n=954) та тікагрелору (n=956). Було виключено 12 та 15 осіб із групи клопідогрелю й тікагрелору відповідно. Вихідні характеристики хворих виявилися зіставними в обох групах (Silvain et al., 2020).

У випробування були включені пацієнти зі стабільною ІХС, визначені як ті, що мають вихідний рівень серцевого тропоніну нижче верхньої граничної норми або меншу концентрацію у разі помірно позитивної реакції на тропонін (у межах сірої зони, специфічної для кожного аналізу на високочутливий тропонін, або нижчу за трикратну верхню межу нормальних лабораторних значень), якщо вони мали показання для проведення ЧКВ та принаймні одну характеристику високого ризику. Також у дослідження були залучені хворі, які отримували стабільне лікування клопідогрелем (підтримувальна доза впродовж >5 днів). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь.

Первинна кінцева точка базувалася на вимірюванні тропоніну після ЧКВ. Введення навантажувальної дози досліджуваного препарату відбувалося після проведення ангіограми та перед ЧКВ, яке могло бути поетапним (відстрочене ЧКВ протягом 24 год після застосування навантажувальної дози) або відразу після рандомізації (ЧКВ протягом 3 год після ангіограми). Пацієнти отримували навантажувальну дозу клопідогрелю 300–600 мг та 75 мг щодня протягом 30 днів або тікагрелору 180 мг перед ЧКВ та 90 мг двічі на день після процедури протягом 30 днів. Тривалість спостереження становила 30 днів після ЧКВ. Після цього вибір терапії лишився на розсуд лікаря.

Додаткове фармакодинамічне дослідження (Bio-ALPHEUS) було проведене у п'яти центрах-учасниках. Рівень інгібування рецепторів P2Y₁₂ аналізували сліпим методом у центральній лабораторії ACTION (Париж, Франція). Зразки відбирали на вихідному рівні, через 4 год після використання навантажувальної дози та наступного дня після ЧКВ. Інгібування тромбоцитів оцінювали за допомогою вазодилататор-стимульованого фосфопротеїну, вимірюваного шляхом радіоімунного методу ELISA (Silvain et al., 2016).

Клінічні наслідки

Первинним результатом був ІМ, пов'язаний із ЧКВ (тип 4a/4b), або серйозне пошкодження міокарда протягом 48 год після процедури (чи при виписці з лікарні). Вторинні наслідки включали комбіновану кінцеву точку, як-то смерть, ІМ (усіх типів), інсульт і транзиторна ішемічна атака, або смерть та ІМ (типи 1, 4 і 5), або смерть, ІМ (типи 1, 4 і 5), серйозне ураження міокарда, термінова ревазуляризація та рецидивна ішемія, що потребувала катетеризації.

Первинним результатом безпеки була велика кровотеча, оцінена за критеріями Академічного дослідницького консорціуму із кровотеч (BARC) як 3 або 5 балів. Вторинні показники безпеки включали незначні або малі кровотечі, що не потребували медичної допомоги (1 чи 2 бали за BARC), та будь-які кровотечі (1–5 балів за BARC) (Thygesen et al., 2012; Thygesen et al., 2018).

Ризик кровотечі оцінювали за шкалою подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) та шкалою PARIS (Baber et al., 2016; Yeh et al., 2016). Окрім вихідного

рівня, серцевий тропонін вимірювали через 6 і 24 год після ЧКВ або при виписці, а пікові значення враховували при аналізі результатів. Клінічні наслідки оцінювали через 48 год і 30 днів.

Статистичний аналіз

Первинний аналіз включав усі події, які спостерігалися в когорті учасників, що застосовували призначене лікування (ІТТ-популяція), зокрема в усіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію, ЧКВ та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Аналіз безпеки включав усіх хворих, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату. Первинний результат оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Попередній аналіз варіацій терапевтичного ефекту проводили з використанням моделей логістичної регресії відповідно до термінів лікування, підгруп хворих та впливу на них методів терапії. Аналіз чутливості виконували для первинних та вторинних кінцевих точок шляхом застосування багатовимірних змішаних логістичних моделей. Клінічні результати за допомогою методу Каплана – Мейєра оцінювали протягом 30 днів після використання першої дози. Для аналізу статистичних даних застосовували програмне забезпечення SAS версії 9.4.

Результати дослідження

На початку спостереження показники електрокардіограми були у нормі в 70% пацієнтів, а вихідний негативний результат серцевого тропоніну мав місце у 93%. Після процедури ЧКВ кількість хворих із ≥ 3 ознаками високого ризику становила 66%. Ризик кровотечі був однаковим в обох

досліджуваних групах при оцінці за шкалою ПАТТ та трохи відрізнявся за шкалою PARIS (дещо нижчий у групі тікагрелору) (Baber et al., 2016; Yeh et al., 2016).

Радіальний доступ використовували у 95% хворих, >99% з 3207 імплантованих стентів були з лікарським покриттям. Навантажувальну дозу клопідогрелю ≥ 600 мг застосовували 67% із 942 пацієнтів. ЧКВ *ad hoc* загалом проводили у 53% осіб, відстрочене ЧКВ – в середньому через 1–9 днів, без різниці між групами клопідогрелю та тікагрелору. Основні результати сліпого додаткового дослідження у 167 пацієнтів показали, що P2Y₁₂-опосередкована реактивність тромбоцитів була значно нижчою при застосуванні тікагрелору, ніж клопідогрелю.

Через 48 год первинний результат у вигляді комбінованої кінцевої точки ефективності, що складалася з перипроцедурного ІМ та серйозного пошкодження міокарда, спостерігався у 36% пацієнтів групи клопідогрелю та 35% – тікагрелору. Основний вторинний результат, що включав перипроцедурний ІМ та будь-яку форму пошкодження міокарда, був зіставним в обох групах. Окрім того, при 30-денному спостереженні була відсутня значна різниця між групами щодо всіх вторинних наслідків ефективності (рис. А). При аналізі чутливості з використанням змішаних моделей логістичної регресії первинний та основний вторинний результати були подібними. Через 30 днів частота серйозних ускладнень для клінічної кінцевої точки була низькою у всій досліджуваній популяції.

Первинні показники безпеки були рідкісними і подібними в обох групах через 30 днів. Частота незначних кровотеч не відрізнялася між групами через 48 год, але була вищою у групі тікагрелору порівняно із клопідогрелем через 30 днів, як і будь-яких кровотеч (таблиця, рис. Б). Інші несприятливі явища, особливо задишка, були поширенішими при застосуванні тікагрелору (11%), ніж клопідогрелю (<1%) і призвели до частішої відміни досліджуваного препарату (2 та <1% відповідно).

Висновки

Результати проведеного дослідження підтверджують безпеку планового ЧКВ в осіб зі стабільною ІХС із низьким рівнем ускладнень. Перипроцедурний міонекроз у хворих був частим, як, зокрема, в інших останніх випробуваннях, де використовували високу чутливість визначення пошкодження міокарда, ІМ та тропоніну як біомаркера, але міг бути пов'язаний із механічними, а не тромботичними причинами (Park et al., 2014). Основний вторинний результат включав усі ступені пошкодження міокарда. Різниця між досліджуваними методами лікування, незалежно від ступеня тяжкості постпроцедурного міонекрозу, не виявлено.

Незважаючи на вищий рівень інгібування тромбоцитів, тікагрелор не перевершував клопідогрель у зменшенні перипроцедурного ІМ або пошкодження міокарда протягом 48 год після планового ЧКВ високого ризику у стабільних коронарних хворих. Потужніший інгібувальний ефект тікагрелору на тромбоцити спричиняв посилення незначних кровотеч через 30 днів.

Таким чином, результати дослідження ALPHEUS підтримують використання клопідогрелю та ацетилсаліцилової кислоти як стандарту лікування при плановому ЧКВ, а також відкривають нові можливості для пошуку й оцінки інших стратегій зниження перипроцедурного міонекрозу після ревазуляризації міокарда.

Підготувала Олена Коробка



Таблиця. Показники безпеки через 48 год та 30 днів у досліджуваних групах				
	Клопідогрель (n=942)	Тікагрелор (n=941)	ВР (95% ДІ)	Значення p
Через 48 год				
Великі кровотечі (3–5 балів за BARC)	0	1 (<1%)	–	0,50*
Незначні кровотечі або малі кровотечі, що не потребували медичної допомоги (1–2 бали за BARC)	50 (5%)	63 (7%)	1,28 (0,87–1,88)	0,20
Будь-які кровотечі (1–5 балів за BARC)	50 (5%)	64 (7%)	1,30 (0,89–1,91)	0,17
Через 30 днів				
Великі кровотечі (3–5 балів за BARC)	2 (<1%)	5 (1%)	2,51 (0,49–13,0)	0,29*
Незначні кровотечі або малі кровотечі, що не потребували медичної допомоги (1–2 бали за BARC)	71 (8%)	105 (11%)	1,54 (1,12–2,11)	0,0070
Будь-які кровотечі (1–5 балів за BARC)	73 (8%)	110 (12%)	1,58 (1,15–2,15)	0,0039

Примітки: ВР – відносний ризик. Дані представлені як n (%), якщо не вказано інше. * Точне середнє значення p.

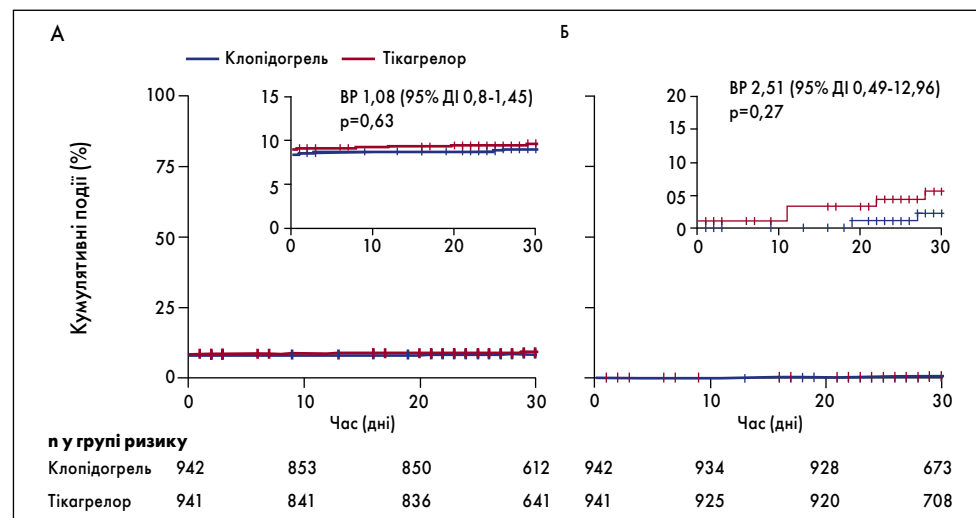


Рисунок. Криві Каплана – Мейєра щодо смерті, ІМ, інсульту або транзиторної ішемічної атаки (А) та великої кровотечі (Б) через 30 днів лікування клопідогрелем чи тікагрелором в осіб зі стабільною ІХС після планового ЧКВ

Примітки: ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

Лікування пацієнтів із відкритим овальним вікном та профілактика вторинних інсультів

Відкрите овальне вікно (ВОВ) характеризується високою поширеністю та виявляється приблизно у 25% дорослої популяції. Терапія пацієнтів із ВОВ та профілактика вторинних інсультів лишаються нагальними питаннями у галузі кардіології. Представляємо до вашої уваги короткий огляд практичних рекомендацій Американської академії неврології (AAN, 2020), що покликані допомогти клініцистам у веденні даних груп хворих.

Рекомендація 1 Обґрунтування

Ішемічний інсульт може бути викликаний різноманітними гетерогенними механізмами. Оптимальна профілактика вторинного інсульту полягає у фокусуванні на етіології попередньої події (Kernan et al., 2014; Culebras, Messe, 2014; Chaturvedi et al., 2005). Належне ретельне обстеження залежить від конкретного пацієнта, а також чи було виявлено переконливі етіологічні чинники інсульту.

У всіх рандомізованих дослідженнях за участю популяції пацієнтів, яким виконували процедуру закриття ВОВ, обов'язковою умовою було проведення попереднього досконального обстеження, зокрема комп'ютерно-томографічної (КТА) або магнітно-резонансної ангіографії (МРА) судин голови та шиї у всіх учасників та діагностики гіперкоагуляції у більшості випадків, аби виключити інші механізми розвитку захворювання. Крім того, в усіх випробуваннях виконували трансезофагальну ехокардіографію (ТЕЕ) для визначення характеристик ВОВ та підтвердження етіології первинного інсульту.

Продовжують накопичуватися дані з приводу того, що фібриляція передсердь (ФП) невідомого походження становить значну частку випадків криптогенного інсульту (Sanna et al., 2014). У жодному випробуванні за участю пацієнтів із виконанням закриття ВОВ не було умови проведення тривалого моніторингу перед включенням, враховуючи, що дослідження були ініційовані до того, як контроль ФП став рутинним. Хоча важливо зазначити, що частота ФП значною мірою корелює з віком та є малоімовірною у пацієнтів до 50 років. Інші фактори ризику та біомаркери, що корелюють із ФП і можуть посилити підозру клініциста щодо її наявності, включають системну артеріальну гіпертензію (АГ), ожиріння, апное уві сні, збільшення лівого передсердя, гіпертиреоз, цукровий діабет (ЦД), зловживання алкоголем, куріння, зростання рівня сироваткового N-кінцевого поліпептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP), часті передчасні скорочення передсердь та підвищення дисперсії зубця Р на електрокардіограмі (ЕКГ) (Thijs, 2017; January et al., 2014).

Показано, що транскраніальна доплерографія (ТКДГ) має схожі чутливість та специфічність до ТЕЕ при оцінці функціонування шунтування справа наліво. Хоча ТКДГ не виключає інших кардіоемболічних джерел, які спостерігаються на ТЕЕ, і не може оцінити морфологію ВОВ, зокрема анатомічний розмір, розташування та довжину тунелю (Katsanos et al., 2016). У багатьох дослідженнях було виявлено зв'язок між ВОВ та іншими криптогенними інсультами зі зростанням частоти ВОВ у молодших пацієнтів, що перенесли інсульт, та тих, у кого відсутні основні фактори серцево-судинного ризику, як-то АГ, гіперхолестеринемія та ЦД (Overell et al., 2000; Handke et al., 2007; Kent et al., 2013).

Ризик рецидиву інсульту в осіб із ВОВ та без іншої виявленої етіології низький, приблизно 1% на рік, а лікування є медикаментозним. Цей показник зазвичай менший, ніж вірогідність інсульту, спричинена альтернативними механізмами розвитку інсульту (Amato et al., 2016). Таким чином, якщо буде виявлений інший переконливий механізм виникнення інсульту із вищим ризиком, ВОВ, імовірно, вважатиметься так званним феноменом «невинного спостерігача».

Рівні рекомендації

У пацієнтів, яким може бути рекомендоване закриття ВОВ, клініцисти мають забезпечити проведення належного ретельного обстеження, щоб виключити альтернативні механізми інсульту; такі заходи здійснювалися у всіх дослідженнях щодо закриття ВОВ із позитивними результатами (рівень В). Окрім того, у цій групі хворих потрібно провести томографію мозку для підтвердження розміру та локалізації вогнища інсульту, а також визначення, чи є він емболічним, чи лакунарним (переважно із залученням глибокої перфорантної вени діаметром <1,5 см) (рівень В). На додачу, в кандидатів для проведення закриття ВОВ слід виконати васкулярну візуалізацію (МРА чи КТА) шийних та внутрішньочерепних судин для виявлення дисекції судин, васкулопатії та атеросклерозу (рівень В). Також у таких хворих важливо виконати базову ЕКГ з метою визначення наявності/відсутності ФП (рівень А).

В окремій групі пацієнтів із вірогідним ризиком розвитку ФП, в яких може знадобитися проведення процедури закриття ВОВ, слід виконувати безперервний моніторинг серця принаймні 28 днів (рівень В). Фактори ризику ФП

включають вік ≥ 50 років, АГ, ожиріння, апное уві сні, збільшення лівого передсердя, підвищення рівня NT-proBNP, дисперсії зубця Р, часті передчасні скорочення передсердь.

У нещодавно опублікованих рекомендаціях Американської асоціації серця (АНА), Американського коледжу кардіологів (ACC) та Товариства ритму серця (HRS) вказано на доцільність проведення пролонгованого ЕКГ-моніторингу після перенесеного криптогенного інсульту в пацієнтів віком від 40 років. Хоча необхідні додаткові дослідження для визначення діагностичної значущості методу в молодих пацієнтів та осіб із ВОВ (January et al., 2019).

У кандидатів для здійснення процедури закриття ВОВ клініцисти мають виконати трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ) з метою виявлення кардіоемболічних джерел та згодом провести ТЕЕ, якщо при першому обстеженні не вдалося встановити механізму розвитку інсульту високого ризику. В межах досліджень для оцінки шунтування справа наліво та визначення його об'єму потрібно використовувати міхурцеве контрастування з/без маневру Вальсальви (рівень В).

На додачу, в даній групі хворих необхідно виконати діагностику гіперкоагуляції (рівень В). Отримані результати свідчатимуть про вірогідний механізм розвитку інсульту високого ризику, що може вплинути на зміни в лікуванні, наприклад, необхідність проведення пожиттєвої антикоагулянтної терапії (до прикладу, за середнього або високого титру антифосфоліпідних антитіл у пацієнтів молодшого віку після криптогенного інсульту) (Tektonidou et al., 2019).

У кандидатів для закриття ВОВ можна здійснювати ТКДГ з ефектом контрастування за використання фізіологічного розчину як скринінгової оцінки шунтування справа наліво. Проте необхідність у проведенні ТТЕ та ТЕЕ лишається для виключення альтернативних механізмів розвитку кардіоемболії (рівень С). Перед процедурою закриття ВОВ пацієнта має обстежити лікар, що спеціалізується на веденні осіб після інсульту, щоб переконатися, що ВОВ є найбільш імовірним механізмом розвитку інсульту (рівень В). Якщо встановлено альтернативний механізм інсульту з вищим ризиком, клініцист не повинен рекомендувати обов'язкове виконання закриття ВОВ (рівень В).

На додаток, перш ніж виконати закриття ВОВ, пацієнт повинен пройти обстеження для оцінки величини шунтування та анатомічних особливостей ВОВ. Лікар має визначити, чи є проведення закриття ВОВ можливим, чи існують інші фактори, які можуть вплинути на ступінь ризику процедури, та розглянути подальше лікування (рівень В).

Пацієнтам із виявленим після інсульту ВОВ, за відсутності інсульту іншої етіології внаслідок ретельного обстеження, слід повідомити, що ВОВ є поширеним явищем. Воно зустрічається приблизно в 1 з 4 дорослих у загальній популяції. Крім того, важко чітко визначити, чи був інсульт спричинений ВОВ. Також важливо поінформувати хворих, що закриття ВОВ, імовірно, знижує ризик розвитку повторного інсульту в окремій групі пацієнтів (рівень В).

Рекомендація 2 Обґрунтування

У пацієнтів віком до 60 років із ВОВ, в яких інша етіологія інсульту шляхом ретельного діагностичного обстеження не підтвердилася, транскатетерне закриття ВОВ, імовірно, знижує ризик повторних подій: різниця в сумарній частоті становить -0,67% за рік, 95% довірчий інтервал (ДІ) від -0,39 до -0,94% ($I^2=0$). При цьому лікування потребують 29 хворих для уникнення одного інсульту впродовж п'яти років.

Проведення закриття ВОВ корелює з незначним ризиком розвитку асоційованих із процедурою ускладнень (кумулятивний ризик – 3,9%; 95% ДІ 2,3–5,7%) та не пов'язаної з нею ФП (різниця в сумарній частоті – 0,33% за рік; 95% ДІ 0,04–0,65%). Хоча є дані, що більшість таких подій самостійно минають та мають невизначені довгострокові клінічні наслідки, враховуючи нижчу частоту розвитку інсульту в пацієнтів після виконання закриття ВОВ.

Аналіз різних підгруп хворих показав, що загальна користь від процедури закриття ВОВ, продемонстрована у випробуваннях, може не поширюватися на пацієнтів з невеликими шунтами та малими інсультами у глибоких структурах мозку. Варто зауважити, що деякі невеликі інсульти у глибоких структурах мозку можуть бути викликані емболією, найчастіше у молодих пацієнтів без поширених факторів судинного ризику.

Аналіз різних підгруп хворих не виявив зв'язку між перевагами закриття ВОВ та наявністю/відсутністю аневризми міжпередсердної перегородки. Лише у деяких дослідженнях повідомлялося про потребу у встановленні більшого шунта та вищий ризик рецидиву інсульту за її наявності (Snijder et al., 2016; Mas et al., 2001). Окрім того, метааналіз не показав різниці в ефективності процедури закриття ВОВ у пацієнтів віком 45–60 та <45 років. Також є дані про те, що ВОВ може мати значення при розвитку криптогенних інсультів у хворих після 60 років, а у випробування DEFENSE-PFO були включені особи, старші за 60 років (Handke et al., 2007; Lee et al., 2018; Mazzucco et al., 2018).

Рівні рекомендації

У пацієнтів віком до 60 років із ВОВ та емболічним інсультом за відсутності іншого механізму його розвитку клініцисти можуть рекомендувати закриття ВОВ після обговорення можливих переваг (зниження вірогідності рецидиву інсульту) й ризиків (процедурні ускладнення та ФП) (рівень С). Хворим варто повідомити, що при встановленні великого шунта, ймовірно, процедура демонструватиме клінічні переваги. І навпаки, вірогідність позитивного ефекту в пацієнтів із невеликим шунтом або одиничним малим інсультом у глибоких структурах мозку без емболії є нижчою. Також невідомо, чи впливає аневризма міжпередсердної перегородки за відсутності великого шунта на ймовірність отримати користь від закриття ВОВ (рівень С).

Закриття ВОВ може бути рекомендоване іншим популяціям пацієнтів, наприклад особам віком 60–65 років з обмеженою кількістю основних судинних факторів ризику (як-то АГ, ЦД, гіперліпідемія чи куріння). При цьому мають бути відсутні інші механізми виникнення інсульту після ретельного обстеження, включно із тривалим моніторингом ФП (рівень С). Окрім того, закриття ВОВ можна рекомендувати пацієнтам молодшого віку (<30 років) після одиничного малого інсульту в глибоких структурах мозку (<1,5 см), великим шунтом та відсутністю будь-яких судинних факторів ризику, які могли б призвести до розвитку хвороби малих судин, як-от АГ, ЦД або гіперліпідемія (рівень С).

При розгляді питання щодо проведення закриття ВОВ клініцист та пацієнт повинні прийняти спільне рішення, враховуючи те, чи відповідають характеристики хворого тим, що мали місце в учасників дослідження закриття ВОВ із позитивними результатами. Також потрібно зважати на побажання та занепокоєння пацієнтів із приводу ризику рецидиву інсульту та розвитку несприятливих явищ (рівень В).

Рекомендація 3 Обґрунтування

Усім пацієнтам із раніше перенесеним інсультом слід призначити антитромботичну терапію на невизначений термін, якщо немає протипоказань, пов'язаних із ризиком кровотеч, незалежно від наявності/закритого ВОВ (Kernan et al., 2014). Однак на сьогодні немає чітко визначеного антитромботичного лікування пацієнтів після інсульту, спричиненого ВОВ. У проведених рандомізованих дослідженнях, присвячених порівнянню антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії, не було показано, що якась стратегія лікування виявилася кращою (відносний ризик – 0,73; 95% ДІ 0,45–1,17). Однак висновки, що закриття ВОВ знижує ризик повторного інсульту, вказують на те, що парадоксальна емболізація є механізмом розвитку значної частки повторних інсультів.

Окрім того, існують переконливі докази, що антикоагулянтна терапія є ефективнішою за антитромбоцитарну при венозній тромбоемболії (Castellucci et al., 2002; Weitz et al., 2017). Користь від проведення закриття ВОВ у пацієнтів, які отримують антикоагулянтне лікування, не визначено.

Рівні рекомендації

Пацієнтам, які вирішили застосовувати лише медикаментозну терапію без проведення закриття ВОВ, клініцисти можуть рекомендувати антиагреганти, як-то ацетилсаліцилова кислота, або антикоагулянти (з використанням антагоніста вітаміну К, прямого інгібітора тромбіну або інгібітора Ха-фактора) (рівень С).

Хворим, які вважалися б хорошими кандидатами для проведення процедури закриття ВОВ, але потребують тривалої антикоагулянтної терапії через підозрювану або підтверджену гіперкоагуляцію (визначена тромбофілія, неспровоковані тромбоз глибоких вен чи тромбоемболія легеневої артерії), потрібно повідомити, що ефективність закриття ВОВ додатково до застосування антиагрегантів не є підтвердженою або спростованою (рівень В).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.aan.com

Піаскледин: нові концепції лікування остеоартриту

За прогнозами оцінками, до 2023 р. приблизно 20% населення Західної Європи та Північної Америки страждатимуть на дегенеративне захворювання суглобів, широко відоме як остеоартрит (ОА). Тож слід очікувати, що зазначений недуг залишиться значним економічним тягарем для систем охорони здоров'я та медичних установ у всьому світі. Вочевидь, наявна ситуація актуалізує питання пошуку ефективних лікарських засобів не тільки симптоматичної терапії, але й таких, що мають хондропротекторні властивості та здатні чинити вплив на хондрогенез.

Сучасні підходи до лікування ОА

На даний час близько 200 захворювань суглобів характеризуються терміном «остеоартрит», при якому найчастіше уражаються стегна, коліна, кисті рук і хребет. ОА вважається основною причиною болю в суглобах та інвалідності серед осіб похилого віку (Buhmann et al., 2020). Під час розвитку ОА прозапальні цитокіни являють собою одну з основних причин, що стимулюють вироблення медіаторів запалення та, отже, ферментів, які руйнують матрикс хряща суглобів. При цьому ОА є складним захворюванням для лікарів через обмеження здатності суглобового хряща відновлюватися.

Дотепер лікування ОА було зосереджене на протизапальній терапії з переважним використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для полегшення болю, а також профілактичних заходів щодо поліпшення способу життя пацієнтів, як-то контроль ваги, фізичні вправи, рекомендації з харчування. Водночас звичайні клінічні методи не впливають на регенерацію хряща, до того ж їхнє застосування може бути пов'язане з небажаними побічними ефектами. Отже, існує нагальна потреба в альтернативних, ефективніших регенеративних підходах для успіху тривалого лікування ОА.

Хрящова тканина належить до сімейства так званих брідитрофних сполучних тканин. Завдяки своєму унікальному макро-/мікроструктурному складу, високоорганізованій та високоспецифічній структурі, хрящова тканина являє собою серйозну проблему для дослідників, які мають на меті захистити та регенерувати її (Buhmann et al., 2020).

Як відомо, хондропротекторну дію можуть чинити такі речовини класу лікарських засобів SYSADOA (симптоматичних препаратів повільної дії для лікування ОА): хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат або глюкозаміну гідрохлорид, гіалуронова кислота, глікозаміноглікани, а також деякі екстракційні препарати тваринної чи рослинної сировини.

Зокрема, дані доклінічних та клінічних досліджень підтвердили хондропротекторні, анаболічні та антикатаболічні властивості, а також знеболювальний ефект при ОА екстракту авокадо і соєвих бобів, відомого як неомильні сполуки олії авокадо/сої (ASU) (Sukhikh et al., 2020).

Піаскледин — оригінальний препарат ASU із доведеними ефективністю та безпекою

ASU — натуральний рослинний екстракт, що на одну третину складається з олії авокадо і на дві третини — з олії сої. Хоча механізм його дії ще остаточно не вивчений, відомо, що він володіє протизапальним потенціалом, запобігає дегенерації хрящів і суглобів, а також сприяє регенерації сполучної тканини.

ASU являє собою складну суміш багатьох сполук, включно з жиророзчинними вітамінами, стеринами, тритерпеновими спиртами і, ймовірно, фурановими жирними кислотами. Основними компонентами ASU є фітостерини (переважно β-ситостерин, кампестерин та стигмастерин), які швидко вбудовуються у клітини. Вміст стеролів у препаратах ASU вносить основний вклад у біологічну активність

суглобових хондроцитів. Деякі дослідження показали, що фітостерини та ізофлавоїди (наприклад, дайджейн, геністин і гліцетин), які наявні в екстракті ASU, відіграють важливу роль у пригніченні розвитку ОА та ревматоїдного артрити (Eser et al., 2001; Hashemibeni et al., 2019).

Що стосується неомильних екстрактів, вони містять речовини, характерні для екстрактів насіння сої та авокадо, які покращують метаболізм сполучної тканини. Екстракт авокадо стимулює ферменти, пов'язані зі строю, тоді як екстракт соєвих бобів істотно стимулює лізосомальні ферменти із кислим рН і, меншою мірою, деякі нейтральні лізосомальні протеази (Cho et al., 2003). Отже, поєднання обох екстрактів, складових ASU, зумовлює синергічну дію. Загалом біологічні функції ASU можуть бути охарактеризовані зростанням кількості колагену в тканинах, тканинних ліпідів, врівноваженням пропорції екстрагованих компонентів відносно нерозчинних речовин, зі значним підвищенням тканинних протеаз, суттєвим збільшенням й активацією колагенази та лейцинепептидази сироватки (Hashemibeni et al., 2019).

Як відомо, компоненти ASU чинять протизапальну та проанаболічну дію на хондроцити та підсилюють хондропротекторні властивості, стимулюючи вироблення колагену типу II та хондротинсульфат-протеогліканів (CSPG) (Kabiri et al., 2012). На підставі експериментальних даних було рекомендовано використовувати екстракт ASU як потужний терапевтичний засіб при захворюваннях з артритичним компонентом (Maheu et al., 2014).

Найбільш широко використовуваним препаратом для лікування пацієнтів з ОА є Піаскледин, який містить суміші олій авокадо та сої неомілюваних сполук у дозі 300 мг, що відповідає 100 мг олії авокадо та 200 мг олії сої неомілюваних сполук (Henrotin et al., 2003).

Піаскледин — оригінальний французький лікарський засіб для усунення симптомів і уповільнення прогресування ОА з доведеними ефективністю і безпекою (Maheu et al., 1998; Christensen et al. 2008; Leblanc, 2017). Він володіє хондропротекторними та хондростимулювальними властивостями: захищає хрящ від руйнування і стимулює його відновлення (Henrotin et al., 2003; Altinel et al., 2007).

Піаскледин зменшує біль у суглобах, відновлює їхню рухливість та надає можливість повернутися до активного способу життя (Maheu, et al., 1998; Appelboom et al., 2001). Препарат також дозволяє скоротити тривалість приймання і дозу НПЗП, зменшити побічні ефекти, асоційовані з їхнім використанням, а також уповільнює прогресування захворювання, сприяє зменшенню інвалідизації та знижує ризик операцій щодо заміни суглоба (Appelboom et al., 2001; Christensen et al., 2008; Maheu et al., 2014; Sukhikh et al., 2020).

Піаскледин добре переноситься і рекомендований для застосування європейськими та міжнародними організаціями (EULAR, OARSI) для терапії ОА як препарат із належною доказовою базою (Mc Alindon, 2014; Rillo et al., 2016).

Можливості та доказова база ASU

Вплив на хондрогенез

Застосування екстракту ASU сприяє відновленню хрящової тканини при ОА, що зумовлено впливом на остеобласти субхондральної кістки (Henrotin et al., 2017).

В експериментальних випробуваннях доведено, що препарат чинить регенерувальну дію на хрящ шляхом стимуляції синтезу колагену в суглобових хондроцитах. Результати досліджень *in vitro* показали, що Піаскледин покращує синтез основних маркерів хондрогенезу, зокрема колагену II типу та агрекану, а також пригнічує вплив інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) на синтез колагенази за рахунок продукції трансформувального фактора росту TGF-β (Anvari et al., 2020). Тим самим препарат позитивно впливає на процеси відтворення суглобового хряща (Martin et al., 2000; Khanna et al., 2007).

Крім того, було виявлене дозозалежне стимулювання експресії маркерів синтезу хрящового матриксу, TGF-β₁, TGF-β₂ та агрекану (Altinel et al., 2007). У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* показано, що ASU підвищує рівні TGF-β₁ і TGF-β₂ у синовіальній рідині коліна, що сприяє зменшенню ураження при ОА (Ernst, 2003).

Також продемонстровано, що приймання ASU на ранніх стадіях ОА в мишей стимулює вироблення лужної фосфатази, збільшує вміст кальцію у сироватці крові, кількість хондроцитів та, відповідно, товщину хряща (Fazelipour et al., 2012).

Структурний ефект ASU при ОА кульшового суглоба був вперше вивчений як первинний клінічний наслідок методологічних і статистичних стандартів Міжнародного товариства досліджень ОА (OARSI) та результат оцінки клінічних досліджень ревматоїдного артрити (OMERACT) у проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому трирічному дослідженні ERADIAS. Загалом 399 пацієнтів віком 45–75 років із первинним ОА кульшового суглоба відповідно

до клінічних і рентгенологічних критеріїв ACR були рандомізовані у групи для застосування ASU (n=189) або плацебо (n=210) один раз на день протягом трьох років.

Через три роки терапії за допомогою ASU відносний ризик (BP) збільшення ширини суглобової щілини (>0,50 мм) у хворих знизився на 20% порівняно із плацебо (p=0,039) (рис. 1). Таким чином, трирічне лікування із застосуванням ASU у дозі 300 мг/добу знижує відсоток прогресії ширини суглобової щілини, що вказує на потенційний структурно-модифікувальний ефект при ОА тазостегнового суглоба (Maheu et al., 2013).

Хондропротекція

Сьогодні існують переконливі докази інгібувального впливу ASU на матриксну металопротеїназу (ММП) та стимуляцію синтезу TGF-β, який відіграє важливу роль у гомеостазі хрящової тканини. ASU пригнічує запальні та катаболічні медіатори, запобігає руйнуванню хряща, зокрема пригнічує вироблення цитокінів, хемокінів, простагладинів PGE₂, оксиду азоту (NO) та ММП. У клітинах суглобового хряща людини, стимульованих у культурах з ІЛ-1β, ASU пригнічує ІЛ-6, ІЛ-8, PGE₂ і NO, що підкреслює його потенціал стосовно ослаблення дегенеративних ефектів ІЛ-1β на хрящ (Henrotin et al., 1998). ASU стимулює і відновлює продукцію глікозаміногліканів навіть після обробки ІЛ-1β, знижує продукцію ММП-3 (яка бере участь у деградації суглобового хряща), стимулює тканинний інгібітор продукції металопротеїнази-1 (Anvari et al., 2020).

У дослідженні *in vivo* було показано, що застосування ASU демонструє значну симптоматичну ефективність порівняно із плацебо при лікуванні ОА, яка спостерігалася із другого місяця терапії, при цьому стійкий ефект зберігався після закінчення терапії (Altinel et al., 2007). Комбіноване лікування ASU з α-ліпоїдною кислотою значно пригнічувало дегенеративні сигнальні шляхи у хондроцитах коней *in vitro*, що зумовлювало суттєві протизапальні та хондропротекторні ефекти порівняно з контролем (Fronzo et al., 2018).

Комп'ютерний гістоморфометричний аналіз перорального введення ASU на моделі ОА в овечі *in vivo* засвідчив вищі рівні протеогліканів, більшу кількість некальцинованих хрящів та значне зменшення склерозу субхондральної кістки порівняно з контрольними групами (Coke et al., 2000).

Також було показано, що додавання ASU зменшує розвиток ранніх уражень хряща і субхондральних кісток при ОА на моделі собак із дефектами передньої хрестоподібної зв'язки. Цей ефект, вочевидь, опосередкований інгібуванням індукційної NO-синтази та ММП-13, які є ключовими медіаторами структурних змін, що відбуваються при ОА (Boileau et al. 2009).

Піаскледин у клінічних дослідженнях

Ефективність та безпеку Піаскледину вивчено у чисельних клінічних випробуваннях. Метааналіз п'яти проспективних багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, проведених Кокранівським фондом, включав 521 хворого, що отримували Піаскледин у дозі 300 мг/добу, а також 529 — групи плацебо. Піаскледин впевнено продемонстрував достовірне зменшення інтенсивності болю та покращення фізичних функцій на тлі сприятливої переносимості (Camegon et al., 2014).

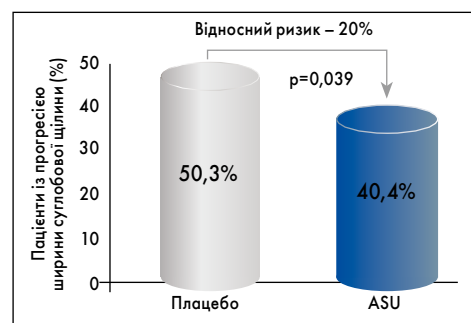


Рис. 1. Вплив ASU на прогресію ширини суглобової щілини

Примітка: Адаптовано за Maheu et al., 2013.

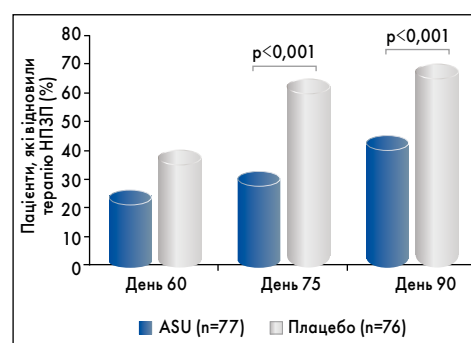


Рис. 2. Відновлення терапії НПЗП у групах ASU та плацебо

Результати тримісячного клінічного дослідження показали, що щоденне застосування препарату значно знижує больовий синдром за функціональним індексом Лекена та, відповідно, необхідність приймати НПЗП. Було продемонстровано ефективність використання 300 мг Піаскледину протягом шести місяців один раз на добу, який був настільки ж ефективний, як хондроїтину сульфат у дозі 400 мг тричі на день при феморо-тибіальному гонартрозі. Первинним критерієм ефективності була зміна індексу виразності ОА Університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC) від початку дослідження до кінця лікування. Вторинними критеріями були зміни індексу Лекена, біль при активному русі та у стані спокою, а також загальна оцінка ефективності.

ASU у дозі 300 мг/добу отримували 183 пацієнти, хондроїтину сульфат тричі на день – 178. Наприкінці терапії індекс WOMAC знизився в обох групах приблизно на 50%. Загальну ефективність було оцінено як «відмінну» та «сприятливу» у понад 80% пацієнтів двох груп. Обидва препарати виявилися безпечними та добре переносилися. Загалом лікування Піаскледином у дозі 300 мг/добу та хондроїтином сульфатом тричі на день не виявило різниці щодо ефективності та аспектів безпеки. Таким чином, дослідники дійшли висновку, що застосування Піаскледину один раз на день сприяє кращому дотриманню рутинної терапії (Pavelka et al., 2010).

Інше дослідження включало 60 осіб з ОА колінного суглоба. Пацієнти приймали ASU (300 мг/добу) або диклофенак (25 мг тричі на день) протягом восьми тижнів. Результати оцінювали за допомогою індексу WOMAC. Було показано, що ASU може бути перспективною заміною НПЗП завдяки кращій оцінці WOMAC та дотриманню хворими режиму лікування (Sukhikh et al., 2020).

У рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було включено 163 пацієнти (середній вік – 63 роки) з діагнозом ОА протягом принаймні півроку та регулярним болем, що потребував приймання НПЗП. Хворі отримували Піаскледин у дозі 300 мг/добу або плацебо на тлі застосування НПЗП.

Пацієнти, які приймали Піаскледин, із набагато меншою ймовірністю наприкінці випробування відновили лікування НПЗП порівняно з тими, хто отримував плацебо: 43,4 та 69,7% відповідно (рис. 2). Крім того, хворі групи Піаскледину проводили більше часу без НПЗП вже у другій половині дослідження. Також пацієнти, які отримували Піаскледин, мали кращі функціональні бали й оцінювали ефективність свого лікування як «добре» або «дуже добре». Важливо відзначити, що препарат характеризувався дуже сприятливою переносимістю, а частота побічних ефектів була такою, як при використанні плацебо (Blotman et al., 1997).

Інжиніринг суглобової тканини: можливості ASU

Термін «тканинна інженерія» (ТІ) визначається як здатність реконструювати тканину ссавців як за структурою, так і функціями. Фактично, вельми широка область ТІ перетворилася на перспективну нову галузь сучасної медицини, спрямовану на реалізацію мрії людства про розвиток здатності реконструювати функціональні тканини.

За останні десятиліття сучасна медицина значно розширила можливості й досягла чималих успіхів щодо поліпшення підходів ТІ, зокрема хряща. Однак загальні підходи до лікування, такі як ендопротезування, імплантація автологічних хондроцитів тощо, пов'язані з багатьма труднощами та не виключають розвитку побічних ефектів.

Незважаючи на те що нові підходи до терапії, зокрема ТІ хрящової тканини з використанням мезенхімальних

стовбурових клітин (МСК), є перспективними, вони дороговартісні та не завжди приводять до регенерації суглобового хряща. Отже, існує потреба в нових, безпечних й ефективніших альтернативах, що сприятимуть регенерації суглобового хряща.

Тож для відповідного хондрогенезу МСК потребують адекватного стимулу за допомогою зовнішнього застосування факторів росту і цитокінів, таких як TGF-β, інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) та білок кісткового морфогенезу-6 (BMP-6).

При цьому, як і раніше, існує безліч обмежень у створенні адекватного клітинного мікросередовища: використовувати каркаси повинні бути біосумісними, нетоксичними, здатні біологічно руйнуватися, а також мати бажані механічні властивості. До того ж

застосовувати матеріали можуть бути вартісними і ще не до кінця протестованими. У спробі вдосконалити підходи ТІ для хрящової тканини і винайти нові, кращі, безпечні й дешевші альтернативи увагу було зосереджено на натуральних, нетоксичних та анаболічних активних природних компонентах, зокрема ASU (Buhmann et al., 2020).

У кількох випробуваннях вивчали підходи ТІ, в яких ASU об'єднували з біосумісними матеріалами або каркасами. Зокрема, у дослідженні МСК, отриманих із жирової тканини людини (hADSC) та посіяних на фібрин-альгінатні каркаси, було показано, що Піаскледин окремо або в комбінації з TGF-β, покращує проліферацію, виживаність і диференціацію hADSC (Hashemibeni et al., 2018).

Натомість у дослідженні з олією сої, в якому вивчали хондрогенний потенціал

диференціювання hADSC, не було виявлено суттєвих відмінностей порівняно з контрольною групою, стимульованою TGF-β₁ (Henrotin et al., 1998). Ці результати підкреслюють, що конкретний компонент ASU сам по собі може не мати великого хондрогенного потенціалу. Проте комбінація компонентів ASU здатна значно посилити їхній протизапальний ефект і, таким чином, стимулювати відповідне мікросередовище для адекватного хондрогенезу клітин-попередників, що приводить до репарації та регенерації ушкоджень хряща (Buhmann et al., 2020).

Таким чином, загалом результати досліджень *in vitro* та *in vivo* підкреслюють перспективну хондропротекторну та хондроіндуктивну роль ASU.

Підготувала **Олександра Демецька**



ПІАСКЛЕДИН® 300

Неомілювані 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



Р.П.МОЗ України №UA/131730101 від 30.11.2018

ЗРУЧНИЙ
ПРИЙОМ



1
капсула на добу
3 – 6 місяців¹



Лютий 2020

ПІАСКЛЕДИН® 300
300 мг неомілювані сполуки авокадо і сої



ХОНДРОПРОТЕКТОР З ПРОЛОНГОВАНИМ ЕФЕКТОМ²

Коротка характеристика препарату

Склад лікарського засобу:

олії авокадо неомілювані сполуки, олії сої неомілювані сполуки. **Форма випуску.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Інші нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A X26. **Показання для застосування.** Застосовується у ревматології для лікування дорослих: симптоматичне лікування остеоартриту колінних суглобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дослідження щодо застосування препарату за участю вагітних не проводились, тому застосовувати препарат під час вагітності не рекомендується. Відсутня 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 відомого впливу на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Діти.** Застосовується лише дорослим. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують дорослим внутрішньо 1 капсулу 1 раз на добу під час їжі, запиваючи однією склянкою води. Капсулу не слід розжовувати. Тривалість курсу лікування визначає лікар. **Передозування.** Застосування дози вищої, ніж призначена, може підвищити ризик гастроентерологічних розладів або розладів з боку печінки. В такому випадку необхідно негайно проконсультуватися з лікарем. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями є діарея, біль у верхньому відділі живота та нудота. Рідко (може виникати у 1 людини із 1000): гастроентерологічні розлади такі як запалення кишківника, блювання, сухість слизової оболонки рота, відрижка; сечокам'яна хвороба; зниження кількості тромбоцитів; підвищення кров'яного тиску. Крім того, можуть спостерігатися із невідомою частотою такі важкі порушення з боку печінки як ураження печінки або обструкція жовчаних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (такі як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтранспептидаза). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Необхідно попередити лікаря або фармацевта про одночасний прийом інших лікарських засобів. Піаскледин® 300 може впливати на антикоагулянти або піддаватися їх впливу. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюмінієвому блистері; по 1 блистеру у коробці 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. Maheu 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 followup demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum 1998;41:81-91.

3. Altinel L, et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. Tohoku J Exp Med 2007;211:181-6.

4. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou G, Pujol JP, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor P1 and P2 in cultured articular chondrocytes. Arthritis Rheum 1999;42:148-56.

5. Henrotin YE, 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
FARMA

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

Помилки ведення пацієнтів з атріовентрикулярними блокадами

Якщо ми будемо вимогливі до себе, то не тільки успіх, а й помилка стане джерелом знання
Гіппократ

Порушення серцевого ритму і провідності посідають одне із провідних місць у структурі серцево-судинної патології та можуть проявлятися як самостійні нозологічні форми або ж як ускладнення при цілій низці захворювань. Аритмію діагностують майже у кожного третього пацієнта в кардіологічній практиці. При проведенні скринінгу (наприклад, методом холтеровського моніторингу) різні аритмії реєструють у 25% обстежених, багато з яких ніколи не скаржилися на біль у серці або серцебиття. Найтрагічніше в цій ситуації те, що раптова смерть нерідко стає першим і останнім симптомом порушення серцевого ритму.

Серед порушень серцевого ритму і провідності особливе місце посідають атріовентрикулярні (АВ) блокади, правильна і вчасна діагностика яких впливає на вибір лікувальної тактики. АВ-блокадами називають часткове або повне порушення провідності на шляху руху імпульсу від передсердь до шлуночків.

Історія розвитку поняття АВ-провідності

Останніми роками отримано чимало даних, які стосуються патології, електрофізіології, анатомії та клінічного значення порушень АВ-провідності. Інтерес до цього питання виник, очевидно, 1827 р., коли Р. Адамс описав випадок синкопе на тлі рідкісного серцевого ритму, що згодом спостерігав У. Стокс (1846), а К.Ф. Венкебах (1899) та Д. Хей (1906) описали АВ-блокаду, відкривши еру епонімів і синонімів у класифікації порушень передсердно-шлуночкової провідності. Розвиток подій значно прискорився після того, як 1924 р. В. Мобітц запропонував класифікацію АВ-блокад на основі досить точних критеріїв [3]. Упродовж наступних років у медичній літературі з'явилися численні повідомлення про клінічні та експериментальні дослідження у цій галузі.

Проте пізніші дослідження показали, що клінічний перебіг та прогноз, так само як і методи лікування пацієнтів з АВ-блокадою, залежать від локалізації порушення провідності у провідній системі серця (АВ-вузлі або системі Гіса – Пуркінє). У зв'язку з цим очевиднішим є те, що при класифікації АВ-блокади слід базуватися, найімовірніше, на рівні поширення порушення, ніж ступені постійності інтервалу Р-Р [3].

Класифікація АВ-блокад

Прийнято вважати, що першу класифікацію АВ-блокад запропонував К.Ф. Венкебахом і Г. Вінтербергом 1927 р. Надалі класифікація зазнала змін у вигляді розширення й уточнення. Головним принципом, що лежить в її основі, довго залишалася оцінка ступеня уповільнення провідності. Низка радянських вчених, серед яких А.Ф. Самойлов (1906), В.Л. Дошцин (80-ті рр.) і М.С. Кушаковський (70-ті рр.), внесли уточнення до класифікації АВ-блокад. Із використанням електрофізіологічних методів досліджень були виділені блокади проксимального і дистального типів [6]. Серед АВ-блокад II ступеня запропонувано виділяти АВ-блокаду із проведенням 2:1 та субтотальну.

В основу класифікації АВ-блокад лягли три критерії [7, 11]:

- стійкість блокади;
- тяжкість або ступінь блокади, що оцінюється співвідношенням (зв'язками) між синусовими (передсердними) і шлуночковими комплексами;
- топографічний рівень блокування провідності.

Слід зазначити, що аналіз синусового ритму при АВ-блокаді включений тільки для оцінки співвідношень між імпульсами передсердь і шлуночків.

Діагностика АВ-блокад

Незважаючи на успішний розвиток діагностичних і терапевтичних підходів, діагностика АВ-блокад є складним завданням, оскільки на ранній стадії (1-й ступінь) клінічно вони виявляють себе вкрай рідко. Найчастіше дане захворювання вдається діагностувати випадково завдяки профілактичним оглядам у терапевта або кардіолога [4, 10].

Головним діагностичним методом діагностики АВ-блокад є електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження. За допомогою ЕКГ можливе визначення АВ-блокади, починаючи із I ступеня, а також встановлення локалізації порушення [13]. Провідну роль у діагностиці транзиторних та інтермітуючих АВ-блокад відіграє холтеровське моніторування ЕКГ.

У загальній популяції при добовому моніторингу ЕКГ різні варіанти порушення АВ-провідності діагностують майже у 10% обстежених. За даними низки досліджень, АВ-блокада I ступеня становить 0,45-5%, зокрема у 0,5-2% здорових людей. В осіб віком від 60 років її діагностують у 4,5-14,4% випадків, старших за 70 років – у 40%, у пацієнтів після інфаркту міокарда – 8-13%. Частота ятрогенної АВ-блокади становить 0,5-3% [4, 12]. Поширеність АВ-блокади III ступеня досягає максимальних значень в осіб >70 років із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи. За статистикою ВООЗ, 17% раптових смертей унаслідок гострої серцевої недостатності походять від АВ-блокади. Серед чоловіків і жінок частота АВ-блокад однакова.

Своєчасна правильна прогностична оцінка ступеня і темпів прогресування АВ-блокади з урахуванням основного захворювання, на тлі якого розвинулася блокада, та рівня ураження провідної системи сприяють запобіганню розвитку хронічної серцевої недостатності й життєво небезпечних ускладнень. Незважаючи на велику кількість рекомендацій, лікарі продовжують стикатися із труднощами у діагностиці та веденні пацієнтів із порушеннями АВ-провідності.

Рівень блокади може перебувати між правим передсердям і АВ-вузлом, у АВ-з'єднанні, на рівні загального стовбура і в ніжках пучка Гіса. Ймовірним є також багаторівневе ураження. Найточнішим методом діагностики для верифікації топографії рівня блокування провідності є внутрішньосерцевий запис електрограми пучка Гіса [11].

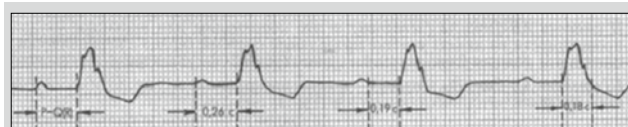


Рис. 1. Приклад АВ-блокади I ступеня

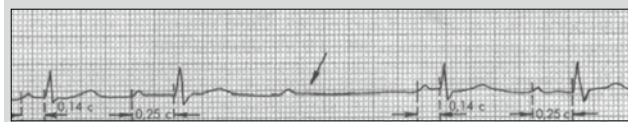


Рис. 2. Приклад АВ-блокади II ступеня (Мобітц I)

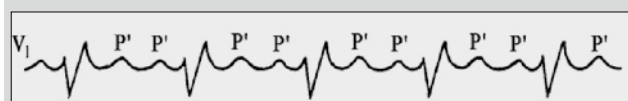


Рис. 3. Приклад передсердної тахікардії з АВ-блокадою 2:1

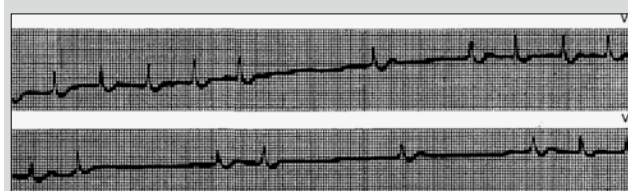


Рис. 4. Приклад передсердної тахікардії з АВ-блокадою при передозуванні СГ: чергування передсердно-шлуночкової провідності за типом Венкебаха й АВ-провідності 2:1; частота передсердного ритму – 150 уд./хв

Як самостійний вид брадиаритмій, АВ-блокада I ступеня входить у симптомокомплекс багатьох клініко-електрокардіографічних синдромів (синдроми слабкості синусового вузла, Бругада, подовженого QT), і відсоток її виявлення впродовж останніх років неухильно зростає. АВ-блокада I ступеня може виникати при блокуванні проведення на всіх рівнях, але найчастіше зустрічається вузлової [9]. На ЕКГ (рис. 1) цей вид аритмії проявляється збільшенням інтервалу Р-Q(R) >0,20 с, при брадикардії – більш як 0,21 с. Максимальні значення інтервалу можуть досягати 0,5-0,7 с. Комплекси QRS зазвичай вузькі, співвідношення Р: QRS=1:1 [5, 17].

Труднощі в ЕКГ-діагностиці пов'язані з великими інтервалами Р-Q(R), коли передсердний зубець нашаровується на зубець Т попереднього комплексу QRS і стає нерозбірливим. Часто такий ритм при суправентрикулярних комплексах QRS оцінюється як ритм АВ-з'єднання [11].

Зазвичай АВ-блокада I ступеня перебігає безсимптомно, проте великі інтервали Р-Q(R) можуть мати клінічні прояви [15]. В основі лежать гемодинамічні порушення, викликані скороченням передсердь при ще закритих АВ-клапанах, як-то слабкість, підвищена стомлюваність, запаморочення, головний біль, наростання ознак серцевої недостатності, зниження концентрації уваги, синкопальні стани [16].

У дослідженні О.С. Анцупової та співавт. встановлено, що при тривалості інтервалу Р-Q >260 мс відзначається зниження показників серцевої гемодинаміки зі збільшенням переважно лівих камер серця [2]. Аналогічні результати були отримані раніше у дослідженні А.В. Адріанова та співавт. [1].

Частою діагностичною помилкою при передсердних пароксизмальних тахікардіях (ППТ) з АВ-блокадою I ступеня є те, що тахікардія оцінюється як АВ-тахікардія або тріпотіння передсердь (ТП). Для правильної оцінки порушення ритму необхідно визначити частоту шлуночкового ритму, полярність передсердної активності, зробити запис стравохідного відведення або провести фармакологічну блокаду АВ-з'єднання для верифікації передсердної активності [14].

Розвиток або ймовірне посилення ступеня АВ-блокади може спостерігатися у хворих, які приймають дизопірамід, спіронолактон, аміодарон, інгібітори холінестерази [11, 14].

Особливості ведення хворих з АВ-блокадою

Тактика ведення пацієнтів з АВ-блокадою I ступеня:

1. За наявності блокади на попередніх ЕКГ, тобто негострій блокаді, слід спостерігати за станом хворого.
2. У разі вперше діагностованої блокади варто намагатися встановити можливу причину порушення провідності, як-то ішемія, запальні захворювання, приймання препаратів, що викликають затримку АВ-провідності (β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, серцеві глікозиди).
3. При появі блокади у пацієнта з гострим коронарним синдромом (ГКС) необхідно оцінити топіку ураження, насторожливо ставитися до подальшого прогресування порушення АВ-провідності, визначити можливість призначення β-блокаторів.
4. Слід мати на увазі, що хворим із наявністю симптоматики може бути показано постійну електрокардіостимуляцію для встановлення нормальної АВ-затримки.
5. При ППТ немає протипоказань для проведення її лікування як основного порушення ритму серця.

Причинами АВ-блокади II ступеня 1-го типу (з періодичною Самойлова – Венкебаха, тип Мобітц I) можуть бути функціональні й органічні захворювання, а також збільшення передсердної активності вище точки Венкебаха.

Періодика може бути вузловою, стовбуровою, в ділянці ніжок пучка Гіса [9]. На ЕКГ (рис. 2) цей вид аритмії проявляється прогресувальним подовженням інтервалу P-Q із подальшим «випадінням» комплексу QRS, вузькими комплексами QRS, співвідношенням P: QRS>1 [5, 17].

Труднощі представляє ЕКГ діагностика АВ-блокади II ступеня 1-го типу при ППТ. Найчастіше не діагностується передсердна тахікардія, а на перше місце виступає АВ-блокада, що потребує застосування препаратів із позитивним дромотропним ефектом (атропін, еуфілін) [11].

Нерідко порушення ритму трактується як ТП, наслідком чого є відсутність лікувальних заходів, спрямованих на усунення тахікардії (рис. 3). При коротких записах ЕКГ легко пропускаються довгі АВ-періоди.

Слід звернути увагу на АВ-блокаду II ступеня 1-го типу, яка супроводжує передсердну тахікардію, що розвивається при передозуванні серцевих глікозидів (СГ) (рис. 4). Сьогодні це порушення ритму і провідності зустрічається рідко, оскільки хворим призначають малі дози СГ, не здатні спричинити інтоксикацію [11].

Основними критеріями діагностики ППТ з АВ-блокадою II ступеня 1-го типу на тлі інтоксикації СГ є будь-які вказівки на приймання СГ, характерні клінічні свідчення про інтоксикацію, ЕКГ-ознаки впливу СГ (коритоподібні зміщення сегмента S-T) і ППТ з АВ-блокадою [3].

При ГКС розвиток АВ-блокади II ступеня 1-го типу нерідко є наслідком ураження правої коронарної артерії (ПКА). Основна помилка в лікуванні полягає у використанні препаратів, що підвищують частоту серцевих скорочень (ЧСС), як-то атропін, еуфілін [11].

Аналіз ЕКГ після застосування атропіну показав, що у більшості випадків відбувається незначне збільшення шлуночкових комплексів зі збереженням ступеня АВ-блокади. Також слід відзначити іншу реакцію на проведення терапії атропіном — погіршення АВ-провідності зі зменшенням шлуночкових відповідей. Ці два типи відповідей на терапію препаратами, які підвищують ЧСС, залежать від основних умов — частоти передсердного ритму і рівня блокади [9].

Тактика ведення хворих з АВ-блокадою II ступеня 1-го типу:

1. Слід визначити етіологію і характер (гостра, хронічна) блокади, можливий рівень порушення провідності, частоту шлуночкового ритму (ЧШР), тяжкість основного захворювання серця та клінічні прояви.

2. При ППТ необхідно вибрати один з алгоритмів ведення осіб з надшлуночковими тахікардіями. Блокада не потребує лікування.

3. У разі ППТ на тлі передозування СГ варто скасувати СГ і вжити заходів, спрямованих на лікування інтоксикації СГ. Блокада не потребує терапії.

4. При ураженні ПКА (нижній, задньо-нижній, інфаркт міокарда правого шлуночка) і ЧШР, не нижчий за 40/хв, доцільно провести лікування основного захворювання і спостерігати за пацієнтом. Слід порадити частоту синусового ритму (зазвичай від 90 до 120) за даними ЕКГ, оцінити й усунути можливі причини, які підтримують високу активність синусового вузла (біль, відносна гіповолемія при правошлуночкової недостатності, лівошлуночкова недостатність).

5. У разі ураження лівої коронарної артерії (ЛКА) (при передньому інфаркті міокарда) показано тимчасову ендокардіальну стимуляцію (ВЕКС) [3, 8].

Рівнем АВ-блокади II ступеня 2-го типу (тип Мобітц II) є стовбур або обидві ніжки пучка Гіса [9]. На ЕКГ (рис. 5) цей вид аритмії проявляється «випадінням» комплексу QRS при стабільному інтервалі P-Q, частіше вузькими комплексами QRS, співвідношенням P:QRS>1, може бути 2:1, 3:1 [5, 17].

Частою помилкою є гіпердіагностика даного типу блокади. Її можуть спричинити короткий (3-4 комплексу QRS) запис ЕКГ, передсердна екстрасистоія, синусова аритмія, а також обмежений час для оцінки ЕКГ.

Тактика ведення хворих з АВ-блокадою II ступеня 2-го типу:

1. Слід проводити діагностику на довгих записах ЕКГ.
2. Потрібно визначити етіологію та характер (гостра, хронічна) блокади, ЧШР, тяжкість основного захворювання серця і клінічні прояви.

3. При ураженні ПКА (нижній, задньо-нижній, інфаркт міокарда правого шлуночка) і ЧШР до 40/хв необхідно провести лікування основного захворювання,

спостереження в динаміці, моніторингування ЕКГ, розв'язання питання про імплантацію ВЕКС [11].

4. У разі ураження ЛКА (при передньому інфаркті міокарда) показано імплантацію ВЕКС [3, 8, 14].

Типові помилки ЕКГ-діагностики при кратності провідності 2:1 полягають в тому, що порушення АВ-провідності не діагностується, коли на ЕКГ перший передсердний зубець, особливо при частому ритмі, накладається на зубець Т. АВ-блокаду із кратною провідністю (3:1) нерідко трактують як АВ-блокаду III ступеня, а за наявності внутрішньошлуночкової блокади (частіше правої ніжки пучка Гіса), незалежно від ЧШР, блокаду оцінюють як дистальну.

У зв'язку з ускладненням коректної діагностики типу АВ-блокади із кратною провідністю, при ширині комплексу QRS $\geq 0,12$ с блокаду потрібно визначати як АВ-блокаду II ступеня 2-го типу, за нормальної тривалості QRS — II ступеня 1-го типу з подальшою оцінкою етіології, ЧШР, тяжкості основного захворювання серця і клінічних проявів [11].

АВ-блокада III ступеня, або повна АВ-блокада може виникати при блокуванні провідності на усіх рівнях (в АВ-вузлі, стовбурі та обох ніжках пучка Гіса). На ЕКГ (рис. 6) зубці Р і QRS регулярні, відзначається повна дисоціація збудження передсердь і шлуночків. Жоден зубець Р не пов'язаний із комплексом QRS, частота Р вища за таку QRS [5, 17]. Цей вид блокади спричиняє значне уповільнення ЧСС, розвиток і прогресування серцевої недостатності, виникнення гострої гіпоксії мозку, нападів Морганьї — Адамса — Стокса (МАС) [16].

За даними літератури, у пацієнтів із набутою АВ-блокадою нерідко виявляється діастолічна дисфункція лівого шлуночка, зокрема без ознак порушення систолічної функції. У таких хворих недостатність кровообігу зумовлена порушенням процесів розслаблення і наповнення ЛШ. Наслідком коротких ЕКГ-записів є неможливість їхнього коректного трактування і виявлення потенційних діагностичних помилок [16].

Терапія пацієнтів з АВ-блокадами

Лікування АВ-блокад є одним із найскладніших завдань у кардіології. При цьому мова йде про досить відповідальні рішення, враховуючи серйозне клінічне і прогностичне значення брадиаритмій, агресивність терапії, можливість ускладнень як при її проведенні, так і надмірно пасивній тактиці. Все зазначене вище цілком відноситься до ургентної терапії АВ-блокад, причому в невідкладних випадках зазначені проблеми набувають найбільш вираженого характеру.

Потреба у невідкладній терапії виникає переважно за наявності АВ-блокади II ступеня 2-го типу (з АВ-провідністю 2:1, 3:1). У цих клінічних умовах консервативне лікування не дає ефекту, або ж він нестійкий. Звісно, терапію інфаркту міокарда або міокардиту необхідно проводити, але її антиблокадний ефект слід вважати, швидше, «сюрпризом» із проблематичною перспективою, що потребує постійного контролю. Особливо недоречно намагатися лікувати АВ-блокаду III ступеня, наприклад, преднізолоном. Її можна перевести у неповну АВ-блокаду (II ступеня), але майже неминучим є повернення до III ступеня, і цей перехід здійсниться через «передавтоматичну паузу» (зупинку серця) з невизначеним результатом. Починаючи з АВ-блокади II ступеня 2-го типу (з АВ-провідністю 2:1, 3:1), слід розглядати можливість встановлення штучного водія ритму, оскільки така блокада негативно позначається на стані хворого, а прогресування через передавтоматичну паузу практично неминує [18].

Підставою для звернення до хірургів є і трифасцикулярні блокади. Зволікання тут може виявитися досить небезпечним. Часом терапевти відстрочують скерування пацієнта до кардіохірурга за наявності повних АВ-блокад, що мають, з їхньої точки зору, доброякісний перебіг (тобто без нападів МАС). Однак при цьому нерідко

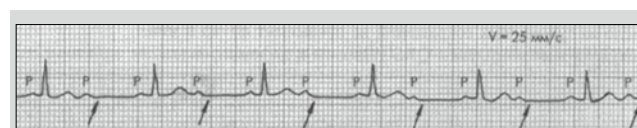


Рис. 5. Приклад АВ-блокади II ступеня 2:1 (Мобітц II)

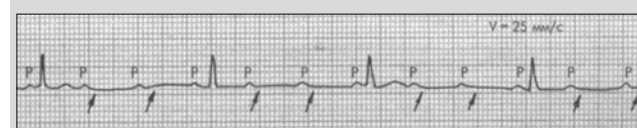


Рис. 6. Приклад АВ-блокади III ступеня

порушуються відомі показання для встановлення пейс-мекера (виразна брадикардія, велика ширина QRS-ідіо-вентрикулярних комплексів, надвисокий систолічний артеріальний тиск при склерозі аорти, наявність на тлі ідіоventрикулярного ритму шлуночкової гетеротопії з іншого джерела). Помилковими є спроби застосувати для їхнього усунення антиаритмічні засоби з розрахунку на те, що АВ-провідність і так повністю порушено, тому призначення препарату не несе небезпеки. Пригнічення другого гетеротопного джерела може супроводжуватися пригніченням основного ідіоventрикулярного водія ритму, асистолією і смертю хворого. Всі ці обставини — показання для імплантації пейс-мекера.

Висновки

Із метою якісної діагностики та ведення хворих з АВ-блокадами, з урахуванням яких можна підвищити ефективність надання медичної допомоги цій групі хворих, рекомендовано:

1. При порушеннях серцевої провідності проводити реєстрацію довгого фрагмента ЕКГ («на ритм»), а після проведених лікувальних заходів зняти ЕКГ у динаміці.

2. Визначити, чи є таке порушення ритму і провідності таким, що загрожує життю на даний момент. Оцінку слід провести з урахуванням основного захворювання або стану і клінічної картини. Це дозволить швидко перейти до стандартизованого надання допомоги.

3. Оцінити, чи може дане порушення ритму і провідності прогресувати та стати загрозливим для життя найближчим часом. З огляду на прогноз слід обрати правильну тактику ведення такого хворого.

4. Визначити, чи потрібна спеціалізована допомога. Це дозволить правильно оцінити і розподілити клінічні можливості.

5. Зважати на те, що застосування лікарських засобів без показань і усвідомлення їхньої фармакологічної дії може спричинити неконтрольовані наслідки.

Література

1. Адрианов А.В. Клинико-электрографическая характеристика атрио-вентрикулярных блокад первой степени у детей / А.В. Адрианов, Д.Ф. Егоров, И.М. Воронцов // Вестник аритмологии. — 2001. — № 22. — С. 20-25.
2. Анцупова Е.С. Атриовентрикулярная блокада I степени у детей: клинические варианты и диагностика / Е.С. Анцупова, Д.Ф. Егоров, А.В. Адрианов, О.Л. Гордеев, Т.К. Кручина, Е.С. Васичкина // Вестник аритмологии. — 2008. — № 52. — С. 57-62.
3. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение: В 3 т. Т. 1 / под ред. В.Дж. Мандела; пер. с англ. — М.: Медицина, 1996. — 512 с.
4. Болохова И.Л. Исследование электрокардиограмм при выявлении атриовентрикулярной блокады 1, 2 и 3 степеней / И.Л. Болохова, О.Е. Семенищева // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 2. — С. 1-8.
5. Гуревич М.А. Атриовентрикулярные блокады (систематизация, диагностика, неотложная терапия). Лекция / М.А. Гуревич // Медицинский алфавит. — 2017. — № 1 (4). — С. 12-14.
6. Дошицин В.Л. Блокады сердца / В.Л. Дошицин. — М.: Медицина, 1979. — 200 с.
7. Исаков И.И. Клиническая электрокардиография (нарушения сердечного ритма и проводимости): руководство для врачей / И.И. Исаков, М.С. Кушаковский, Н.Б. Журавлева. — 2-е изд., переработанное и дополненное. — Л.: Медицина, 1984. — 272 с.
8. Корзун А.И. Лечение нарушений ритма сердца / А.И. Корзун, А.А. Фролов, А.М. Подлесов. — [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru>
9. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): руководство для врачей / М.С. Кушаковский. — 2-е изд., дополненное, расширенное и частично переработанное. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. — 640 с.
10. Кэмм А. Дж. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / А. Дж. Кэмм, Т.Ф. Люшер, П.В. Серруис. — М., 2011. — С. 1688-1693.
11. Лукьянова И.Ю. Ведение больных с нарушением атриовентрикулярного проведения на догоспитальном этапе: ошибки и нюансы / И.Ю. Лукьянова // Скорая медицинская помощь. — 2012. — № 2. — С. 51-57.
12. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. — 9-е изд. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — С. 481-490.
13. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация / Под ред. Ю.А. Васюка. — М.: Практическая медицина, 2012. — С. 127-135.
14. Сулимов В.А. Методические рекомендации. Алгоритм диагностики и лечения аритмий на догоспитальном этапе / В.А. Сулимов. — 2011. — Сулимов В.А. Методические рекомендации. Алгоритм диагностики и лечения аритмий на догоспитальном этапе / В.А. Сулимов // Неотложная терапия. — 2011. — № 3-4. — С. 8-19.
15. Трешкур Т.В. Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение) / Т.В. Трешкур. — СПб.: ИНКАР, 2004. — 80 с.
16. Трешкур Т.В. Атриовентрикулярные блокады: клиника, диагностика, показания к электрокардиотерапии / Т.В. Трешкур, Э.Р. Бернгардт; под ред. Е.В. Шляхто. — М.: Диля, 2009 — С. 65-72.
17. https://medinfo.live/kardiologiya_730/atrioventrikulyarnaya-blokada24196.html.
18. <http://www.noav.ru/?p=157>.

Роль і місце статинів у сучасній профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) вже досить тривалий період продовжують лишатися основною причиною смертності серед населення в усьому світі. Це зумовлює необхідність активного впровадження і застосування у клінічній практиці сучасних методів первинної та вторинної профілактики ССЗ. У листопаді 2020 року відбувся українсько-польський науково-практичний майстер-клас в режимі онлайн, де обговорювалися питання рутинного використання статинів як одного з основних ефективних методів запобігання різноманітним серцево-судинним (СС) подіям.



Президент Всеукраїнської асоціації кардіологів України, директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко

охарактеризував особливості статинотерапії в українських реаліях та представив національний протокол із лікування дисліпідемій.

За даними офіційної статистики, в нашій країні у загальній структурі смертності частота летальних випадків, спричинених ССЗ, становить 70%. Це переважно пов'язано з ішемічною хворобою серця (ІХС), базисним патогенетичним підґрунтям для розвитку якої є атеросклероз. Водночас, відповідно до епідеміологічних досліджень, провідними факторами ризику атеросклерозу є артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемії.

У зв'язку із цим, протягом останніх 20 років в Україні було розроблено та імплементовано три програми щодо профілактики й лікування ССЗ. Одна з них спрямована на боротьбу з дисліпідемією як у загальній популяції, так і серед пацієнтів із ССЗ. У межах профілактики ССЗ наша держава брала участь в європейському проєкті EUROASPIRE III, IV, і V щодо ефективності контролю АГ та дисліпідемій.

Результати проведених досліджень показали, що цільові рівні холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) були досягнуті лише в 12% хворих за умови достатньо частого (80% випадків) призначення статинів. Це було зумовлено низькими дозами статинів та поганою прихильністю до терапії. Відомо, що 5 із 10 пацієнтів припиняють приймати препарати даної групи протягом року, що асоційовано зі зростанням частоти СС-подій удвічі та смертності від будь-яких причин – у п'ять разів (De Vera et al., 2014).

На додаток, професор Коваленко зауважив, що в Україні частота призначення статинів є значно нижчою, ніж у європейських країнах (Vancheri et al., 2016). Це свідчить про необхідність активнішого призначення статинотерапії пацієнтам із метою ефективної боротьби з атеросклерозом та його наслідками. Саме статини є найпоширенішими гіполіпідемічними препаратами у світовій клінічній практиці, які здатні знижувати плазмові рівні ХС ЛПНЩ за рахунок пригнічення активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази – ключового фермента у синтезі ХС.

Цьогоріч у черговий раз після доповнення відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) були перевидані національні стандарти з лікування та профілактики дисліпідемій, розроблені Асоціацією кардіологів України. Так, усі пацієнти з виявленими дисліпідеміями, зокрема, особи з ІХС та її еквівалентами (периферичним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій, аневризмою аорти, цукровим діабетом), а також безсимптомні хворі на дисліпідемії підлягають обстеженню та терапії за місцем проживання.

Також національна програма щодо боротьби з дисліпідеміями передбачає необхідність скринінгу рівнів ХС та тригліцеридів у кожного пацієнта при зверненні до медичного закладу. За умови підвищення цих показників слід визначити розгорнутий ліпідний профіль крові хворого.

У пацієнтів без клінічних ознак ІХС та атеросклерозу іншої локалізації необхідно встановити наявність факторів ризику (куріння, АГ, ожиріння, цукровий діабет, гіпотиреоз тощо) та оцінити фатальний 10-річний ризик ССЗ за шкалою SCORE. Виділяють чотири рівні загального СС-ризiku:

- низький (розрахунковий за SCORE <1%);
- помірний (розрахунковий за SCORE ≥1% та <5% для 10-річного ризику фатального ССЗ);
- високий (розрахунковий за SCORE ≥5% та <10% для 10-річного ризику фатального ССЗ);
- дуже високий (розрахунковий відповідно до SCORE ≥10% для 10-річного ризику фатального ССЗ).

Треба зауважити, що особи з сімейними гіперхолестеринеміями, особливо гомозиготними, розглядаються як пацієнти з орфаними захворюваннями. Вони мають перебувати на обліку в спеціалізованих обласних ліпідних центрах, а за їхньої відсутності – у Центрі сімейних дисліпідемій при Інституті кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска.

Стратегія лікування дисліпідемій включає немедикаментозні (гіпохолестеринова дієта, корекція маси тіла, підвищення

фізичної активності, припинення куріння) та медикаментозні (стати́ни, езетимі́б й інгібітори PCSK9) методи.

За словами доповідача, першим кроком медикаментозної гіполіпідемічної терапії є призначення статинів. При цьому обов'язковою є диференціація їхньої клінічної ефективності, титрування до таких доз, які б забезпечили досягнення цільових показників ХС ЛПНЩ. Під час лікування статинами моніторинг рівня ліпідів рекомендовано здійснювати кожні 8 (±4) тижнів. Після досягнення цільового значення ліпідів слід щорічно раз на рік контролювати їхній рівень, якщо немає підстав робити це частіше.

Результати численних рандомізованих клінічних досліджень довели високу ефективність та безпеку розувастатину в первинній та вторинній профілактиці ССЗ. Зокрема, у дослідженні JUPITER вивчали ефекти розувастатину в осіб без основних факторів СС-ризiku, з нормальним рівнем ХС ЛПНЩ, але підвищеним – С-реактивного білка (СРБ). За отриманими результатами, приймання розувастатину в дозі 20 мг/добу супроводжувалося зниженням ризику усіх СС-ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту) на 44% навіть у пацієнтів із нормальним рівнем ХС ЛПНЩ та без ССЗ в анамнезі (Ridker et al., 2009).

У випробуванні VOYAGER було ретроспективно проаналізовано ефективність розувастатину та аторвастатину щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ у різних категоріях хворих (n=8496). Так, розувастатин у дозі 40 мг/добу вірогідно ефективніше (55 vs 50%) зменшував вміст ХС ЛПНЩ порівняно з аторвастатином у дозі 80 мг/добу в усіх пацієнтів із дисліпідеміями, атеросклеротичним ураженням судин та цукровим діабетом (Palmer et al., 2016).

Якщо на тлі застосування статинів у максимальних переносимих дозах не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, другим кроком гіполіпідемічної терапії є комбінація статинів з езетимібом. Езетиміб інгібує всмоктування ХС у тонкому кишечнику шляхом блокування специфічного білка Німана – Піка, який сприяє транспортуванню ХС із просвіту кишечника.

Слід відзначити, що при сімейній гіперхолестеринемії можливим є призначення комбінованої гіполіпідемічної терапії у вигляді статинів, езетимібу та інгібіторів PCSK9 (як-от алірокумаб, еволокумаб, бокоцизумаб).



Цікавим продовженням розгляду питань актуальності статинотерапії та комбінації пацієнтів із ССЗ у реальній клінічній практиці стала доповідь д. мед. н., професора сімейної медицини

Пшемислава Кардаса з Лодзинського медичного університету (Польща). За словами спікера, важливою складовою ефективності будь-якого лікування є прихильність пацієнта до терапії.

Досконале лікування з РОЗУВАСТАТИНОМ САНДОЗ®^{1*}



РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ® генерик коду А, який може бути автоматичною заміною оригінального розувастатину^{2}**

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®
Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С03А А01. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (тип Іа), (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (тип ІІа) як доповнення до дієтотерапії, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад, аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії неможливе. Профілактика серцево-судинних порушень. Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожують високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення. **Категорія відпуску.** За рецептом. UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03. **Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції.** Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника завантажника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety_ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua, ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандерки, 29-А (літ. Г).

¹Міється на увазі застосування молекули розувастатину для первинної та вторинної профілактики розвитку серцево-судинних подій.
²Міється на увазі, що розувастатин кальцій виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, відповідає до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному ЛЗ (код А8).
 1. Brilakis K et al. Br J Pharmacol. 2001 Aug;133(8):1330-8.
 2. U.S. Food and Drug Administration. Orange book: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

SANDOZ A Novartis Division

1-02-PO3-PEЦ-0420

Низька мотивація у хворих як щодо початку, так і тривалого застосування препаратів дуже часто є однією з основних причин неспішності призначеного лікування, що призводить до підвищення ризику летальності від того чи іншого захворювання.

Так, в італійському клінічному дослідженні було показано, що ефективність первинної профілактики статинами, а відповідно, зниження загальної смертності та через ССЗ має прямо пропорційний зв'язок із рівнем дотримання режиму лікування. При цьому частота виникнення гострого інфаркту міокарда, інсульту або летальності від усіх причин була вдвічі вищою за умови низького комплаєнсу порівняно із групою пацієнтів, які мали високу прихильність до статинотерапії (Degli Esposti et al., 2012).

У корейському дослідженні за участю 8 тис. пацієнтів було показано, що низька прихильність хворих до статинотерапії після перенесеного ішемічного інсульту супроводжувалася низьким рівнем виживання (Kim et al., 2017).

Деякі роки тому професор Кардас провів власне дослідження стосовно комплаєнсу пацієнтів при застосуванні статинотерапії. Так, більш ніж 10% хворих, яким призначають статини, не розпочинають лікування взагалі. Майже 8% осіб при ініціюванні терапії статинами припиняють її вже після завершення приймання першої упаковки препарату. Цікаво, що певний вплив на прихильність пацієнтів до лікування має і період доби, коли потрібно приймати ліки. Зокрема, найгірші результати (46%) були отримані за умови застосування ліків в обідній час, а найкращі (81%) – вранці (Straka et al., 1996).

Варто підкреслити, що погане дотримання пацієнтами режиму призначеного лікування спостерігається також при інших патологічних станах, які мають клінічну маніфестацію та супроводжуються погіршенням загального стану хворих. Так, використання інгаляційних препаратів для лікування хронічного обструктивного захворювання легень припиняє майже половина пацієнтів після першого місяця терапії. При цьому лише 1 із 5 таких хворих продовжує необхідне їм лікування через 12 місяців (Kardas et al., 2012).

Подібна ситуація спостерігається також під час лікування АГ. Так, у середньому 44% пацієнтів в європейських країнах не демонструють адекватного комплаєнсу при антигіпертензивній терапії (Morrison et al., 2015).

Аналізуючи проблему виявлення частих випадків неприхильності хворих до лікування взагалі, ВООЗ запропонувала виділити п'ять основних груп чинників, що впливають на комплаєнс (Sabate et al., 2010):

1. Фактори, пов'язані з пацієнтами.
2. Фактори, пов'язані з захворюваннями (наприклад, асимптомність патології).
3. Фактори, пов'язані з системою охорони здоров'я (наприклад, доступність тих чи інших ліків).
4. Соціально-економічні фактори (наприклад, дороговартісне лікування).
5. Фактори, пов'язані з лікуванням (наприклад, наявність значної кількості побічних ефектів).

Підвищення прихильності до статинотерапії значною мірою залежить від достатньої інформованості пацієнта про можливі ризики та фатальні ускладнення безсимптомного перебігу атеросклерозу

за відсутності адекватного лікування з доведеною ефективністю. Підтверджені в багатьох клінічних дослідженнях дані стосовно збільшення тривалості життя та попередження розвитку СС-ускладнень при атеросклерозі на тлі статинотерапії є вагомим аргументом для того, щоб приймати статини кожного дня хворим із вже наявним ризиком або початковими проявами ССЗ. При цьому основна мета статинотерапії полягає саме в гальмуванні прогресування атеросклеротичних змін судинних стінок, а не просто у зменшенні рівня циркулюючого ХС та його фракцій.

Досить багато клінічних досліджень продемонстрували ефективність статинів у зменшенні ймовірності виникнення та прогресування не тільки ССЗ та цереброваскулярних захворювань (зокрема деменції різного генезу), але й хронічної хвороби нирок та онкологічних патологій (Agouridis et al., 2016; Katsiki et al., 2016; Su et al., 2016).

Лектор також відзначив розувастатин (наприклад, **Розувастатин Сандоз**) як один із сучасних засобів, що продемонстрував доведену ефективність у межах первинної та вторинної профілактики ССЗ. Це синтетичний гідрофільний статин, якому властива не тільки гіполіпемічна дія, але й досить широкий спектр плеiotропних ефектів – усунення ендотеліального дисбалансу, вазодилатувальний, антитромботичний ефекти тощо. Крім того, кардіопротективні властивості розувастатину реалізуються за рахунок його антиоксидантного потенціалу шляхом пригнічення продукції активних форм кисню (Mahalwar et al., 2013).

Основний очікуваний ефект при застосуванні розувастатину – це попередження

формування «нестабільної» атеросклеротичної бляшки, для якої характерний ризик крововиливу в неї, виразкування, атероматозу та петрифікації. Ці ознаки супроводжуються високою ймовірністю розвитку емболії та пристінкового тромбозу.

Крім того, **Розувастатин Сандоз** – ефективний статин, який, окрім зазначених клінічних переваг, має сприятливий профіль прихильності до лікування за належного інформування пацієнтів щодо зниження СС-ризиків на тлі тривалого приймання препарату. Ще однією ознакою на користь високого комплаєнсу при терапії розувастатином є можливість його застосування вранці. Згідно з результатами дослідження R.J. Straka et al. (1996), саме зранку хворі найбільш охоче приймають ліки – 81%, тоді як удень 46% осіб знаходять час для препаратів тривалого використання, а ввечері – 72%.

Таким чином, своєчасне призначення статинів, зокрема розувастатину, в адекватних дозах супроводжується суттєвим зниженням СС-ризiku та смертності через ССЗ. При цьому надзвичайно важливо забезпечити високу прихильність хворого до призначеного лікування, що максимально зменшує імовірність розвитку СС-ускладнень, особливо, коли мова йде про довготривалий комплаєнс: чим довше пацієнти приймають статини, тим більші їхні переваги. Насправді, терапія статинами є, як правило, довічною та забезпечує користь протягом усього життя!

Підготувала **Людмила Онишук**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-01-РОЗ-РЕЦ-0121



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Негативні наслідки аортокоронарного шунтування у жінок

Відповідно до результатів дослідження, презентованих на 57-му щорічному засіданні Європейського товариства торакальних хірургів (ESTS), жінки значно рідше порівняно з чоловіками піддаються аортокоронарному шунтуванню (АКШ) із використанням рекомендованих підходів, що може призвести до гірших клінічних наслідків після операції. Як вважає доктор медицини О.К. Jawitz з Університету Д'юка у Даремі (Велика Британія), було показано ключові відмінності у хірургічних техніках АКШ, що застосовують у представників обох статей, та розкрито можливості для поліпшення результатів у жінок.

О.К. Jawitz та колеги з Медичної школи Д'юка й Університету Джона Гопкінса в Балтіморі (Меріленд, США) виконали пошук у базі даних кардіохірургії дорослих STS, яка містить записи майже всіх АКШ-процедур, проведених у США. Дослідники виявили пацієнтів, які вперше пройшли ізольоване АКШ за період із 2011 по 2019 рр. Було проаналізовано демографічні, клінічні та процедурні дані більш ніж 1,2 млн осіб.

Науковці вивчали кореляцію між жіночою статтю і різними хірургічними методами АКШ, що рекомендовані офіційними настановами США та Європи. За словами доктора Jawitz, усі підходи – повна реваскуляризація, мультиартеріальна пересадка тощо, були пов'язані з поліпшенням коротко- та/або довгострокових клінічних наслідків. Однак результати дослідження показали, що у жінок на 14-22% рідше, ніж у чоловіків проводять процедури АКШ із зазначеними стратегіями реваскуляризації.

Гендерні диспропорції існують у всіх аспектах догляду за пацієнтами з ішемічною хворобою серця (ІХС), включно з діагностикою, скеруванням на лікування та при хірургічних підходах до АКШ. Усі доступні оперативні втручання мають відповідати стандартам, особливо для пацієнок, які потребують АКШ.

Незалежний кардіохірург R.G. Cohen зі Школи медицини Кека Університету Південної Каліфорнії в Лос-Анджелесі (США) відзначив, що обсяг аналізованих записів пацієнтів є значущим. Отримані дані дослідження досить важливі, адже було використано найбільшу у світі кардіохірургічну базу даних, щоб задокументувати різницю в хірургічних стратегіях АКШ, які застосовують у жінок і чоловіків. Наразі актуальним є пошук причини цієї невідповідності, зокрема, оцінка її впливу на коротко- й довгострокові результати.

Недостатньо ефективне лікування ІХС у представниць жіночої статі асоційоване з багатьма причинами. Воно значною мірою пов'язане з нездатністю виявити ключові відмінності серцево-судинних факторів ризику і симптомів у жінок порівняно з чоловіками.

Жінки набагато частіше відчувають атипові симптоми серцевих захворювань, такі як швидка стомлюваність, біль у животі, нудота, блювання, розлади шлунка, біль у спині тощо. Іноді пацієнтки навіть не відчувають характерних для ІХС болю і тиску за грудиною. Що стосується факторів ризику, в жінок є свій унікальний перелік, що включає досить значний уміст тестостерону до менопаузи, підвищений артеріальний тиск під час неї, а також суттєвіший рівень стресу й депресії.

Інша проблема полягає в тому, що здоров'я жінок в історичному плані зосереджувалося переважно на проблемах матері та дитини, а також ранній діагностиці й лікуванні раку молочної залози.

Доктор Jawitz наголосив на необхідності акцентування більшої уваги на серцево-судинних факторах ризику і втручаннях, що є життєво важливими для успішної боротьби із провідною причиною смерті жінок у США, – ІХС.

Крім того, у жінок зазвичай довше триває період від появи симптомів до встановлення діагнозу і від постановки діагнозу до медичного втручання. Кожна з цих затримок призводить до посилення хвороби з часом, що підвищує ризик негативних результатів операції.

Затримки в діагностиці ІХС у жінок спричиняють пізній початок ключових поведінкових і фармакологічних втручань для мінімізації ризику драматичних серцево-судинних подій, а також відтермінування направлення на інвазивні діагностичні й терапевтичні процедури, включно з хірургічною реваскуляризацією за допомогою АКШ. Тож нерідко у пацієнок при проходженні даних процедур виявляють тяжчі захворювання, ніж у чоловіків, а також більшу кількість коморбідних станів, що призводить до гірших клінічних наслідків.

Як пояснює О.К. Jawitz, докази, наявні для різних стратегій терапії та втручань, непропорційно базуються на чоловічій серцево-судинній біології. Але в міру того, як дослідження у цій галузі ставатимуть надійнішими, з'являтимуться дані на підтвердження того, що кардіоваскулярні патології проявляються по-різному залежно від статі.

Потрібні переконливі рекомендації, які відображатимуть важливі відмінності між чоловіками й жінками у проявах ІХС, що, безумовно, потребуватиме збільшення участі пацієнок у клінічних випробуваннях серцево-судинної терапії.

Як підсумував очільник дослідження, після виявлення специфічних відмінностей у хірургічних підходах до АКШ між жінками і чоловіками необхідно з'ясувати, яким чином вони призводять до різних клінічних наслідків, як-то підвищення смертності, ускладнення тощо. Отримані результати допоможуть у розробці настанов щодо діагностики та лікування кардіоваскулярних захворювань з урахуванням гендерної специфіки.

За матеріалами news-medical.net

Псевдокоронарні зміни на ЕКГ при окремих хворобах серця та судин: звертаємося до підручника

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією д. мед. н., професора О.Й. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «ЕКГ при окремих хворобах серця та судин. Псевдокоронарні зміни ЕКГ».

При багатьох хворобах серця та судин зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) не є специфічними. Їхня поява може бути зумовлена одночасним впливом різних чинників: ішемії, гіпертрофії та дилатації окремих камер серця, тахі-/брадіаритмій, метаболічних порушень, застосування медикаментозних засобів тощо. За цих обставин особливого значення набуває диференціальна діагностика змін ЕКГ, спричинених гострими коронарними синдромами або стабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС). Безумовно, несвоєчасна діагностика гострого ІМ може мати фатальні наслідки. З іншого боку, результатами гіпердіагностики бувають невиправдане застосування інтервенційних методів обстеження хворих та необґрунтовані госпіталізації.

ЕКГ при стабільній ІХС

Принаймні в половині осіб зі стабільною ІХС змін ЕКГ у стані спокою немає. Для верифікації діагнозу ІХС у цих випадках можуть бути застосовані проби з дозованим фізичним навантаженням або фармакологічні стрес-тести. Патогномнічною для ІХС вважається горизонтальна або косонизхідна депресія сегмента ST на ≥ 1 мм, зазвичай у кількох відведеннях. Може також спостерігатися косовисхідне зниження сегмента ST амплітудою ≥ 2 мм. Зниження сегмента ST частіше вигнуте дугою вгору (коритоподібна депресія ST дугою донизу характерніша для глікозидної інтоксикації). Часто спостерігається згладженість або поява негативних зубців Т. Глибокі, з широкою основою, рівнобедрені зубці Т нагадують за графікою такі при ІМ без зубця Q (Де Луна, 1993).

Проти діагнозу ІМ свідчать відсутність динаміки змін ЕКГ, відповідної клінічної картини, а також змін активності міокардіальних ферментів. Інколи епізод ішемії міокарда супроводжується транзиторною елевацією сегмента ST у кількох відведеннях, яка зникає спонтанно або після застосування протиішемічних засобів, наприклад короткодіючих нітратів (рис. 1).

Найчастіше зміни зубця Т і сегмента ST при хронічній ІХС з'являються у лівих грудних, а також нижніх відведеннях. Іноді у грудних відведеннях при хронічній ІХС у пацієнтів середнього або похилого віку реєструється високий позитивний зубець Т. Але такий зубець є варіантом норми в молодих осіб із переважанням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Крім того, реєструється висхідна графіка сегмента ST, що часто починається нижче, а закінчується вище від ізолінії. Зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу в осіб з ІХС відрізняються стійкістю і не зникають під час різних проб. У частини пацієнтів спостерігаються неспецифічні зміни комплексу QRS та внутрішньошлуночкові блокади. Нерідко приєднуються порушення ритму серця.

Загалом зміни на ЕКГ при хронічній ІХС не є специфічними. Подібні зміни можуть спостерігатися при різноманітних некоронарогенних хворобах серця (як-то кардіоміопатії, міокардити, пухлини серця, патологія з боку центральної нервової системи, анемії тощо). Таким чином, інтерпретація вказаних змін потребує ретельного клінічного та інструментального обстеження пацієнтів.

ЕКГ при клапанній хворобі серця

Зміни ЕКГ при клапанних вадах серця переважно спричинені гіпертрофією та/або дилатацією певних камер серця. У пацієнтів із мітральним стенозом оцінки ЕКГ нерідко достатньо для встановлення діагнозу: збільшення лівого передсердя поєднується із гіпертрофією

правого шлуночка (ГПШ) або відхиленням електричної осі серця (ЕВС) управо (рис. 2). Інколи зміни на ЕКГ, характерні для дилатації лівого передсердя, є ізольованими і не поєднуються з іншими, такими як ознаки ГПШ. Ізольована мітральна недостатність не спричиняє специфічних змін ЕКГ. Ознаки дилатації лівого передсердя в цих хворих менш виражені, ніж при мітральному стенозі, але нерідко виявляються прояви гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Аортальні вади серця часто асоційовані з ознаками ГЛШ різного ступеня.

За недостатності клапанів аорти реєструються ознаки ГЛШ з його діастолічним перевантаженням, а при аортальному стенозі — з систолічним (рис. 3). Утім в осіб похилого віку з дегенеративним



Рис. 1. Елевація сегмента ST на тлі гострої ішемії міокарда (А), повернення сегмента ST до ізолінії після припинення епізоду ішемії (Б): фрагменти холтерівського моніторингу ЕКГ

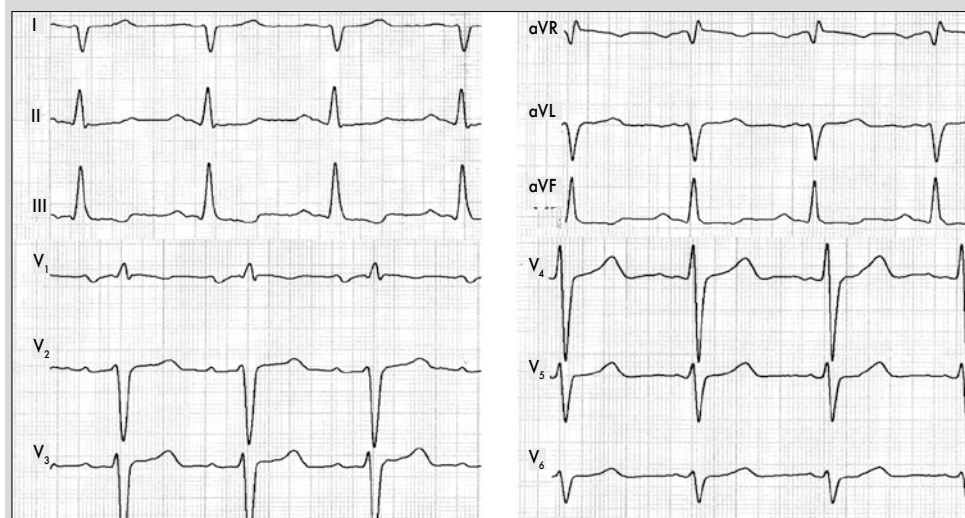


Рис. 2. ГПШ і лівого передсердя у пацієнта з мітральним стенозом

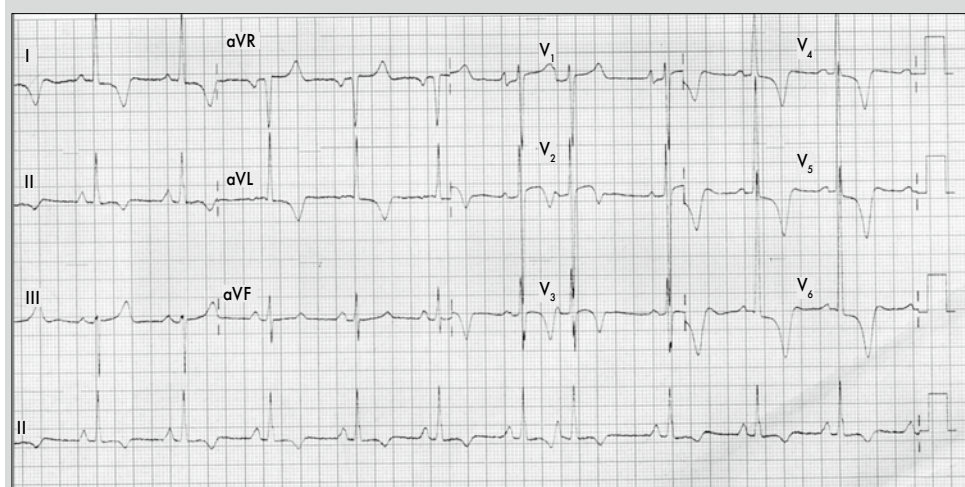


Рис. 3. Виразна ГЛШ із систолічним перевантаженням у пацієнта з аортальним стенозом



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

аортальним стенозом характерних для гіпертрофії змін ЕКГ може не бути.

ЕКГ при тромбоемболії легеневої артерії

Зміни ЕКГ при тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) зумовлені гострим перевантаженням, дилатацією та ймовірною ішемією правого шлуночка (ПШ), підвищенням симпатичної стимуляції, зміною положення серця у грудній клітці. Вони залежать від масивності тромбоемболії, тривалості захворювання, наявності рецидивів. У 30-60% випадків ТЕЛА змін на ЕКГ може не бути.

Характерними є синусова тахікардія та ознаки гострого перевантаження ПШ. Найбільш специфічним критерієм вважається поява виразного зубця Q_{III} , що нагадує такий при інфаркті міокарда (ІМ) нижньої локалізації, та S_I («ознака S_I-Q_{III} ») (рис. 4). Глибокий зубець Q у III відведенні може поєднуватися з підйомом сегмента ST, що переходить у негативний зубець Т («ознака $S_I-Q_{III}-T_{III}$ »).

Підйом сегмента ST також спостерігається у відведенні aVF. Але, на відміну від нижнього ІМ, при ТЕЛА ширина зубця Q у відведеннях II і aVF не є більшою ніж 0,03 с, а амплітуда — не глибша за 2 мм. Також немає підйому сегмента ST у відведенні II та його реципрокних змін у відведеннях I та aVL. Водночас у правих грудних відведеннях може виникати інверсія зубця Т з/без елевації сегмента ST, що зумовлює потребу в диференціальній діагностиці з ІМ передньої стінки ЛШ.

Слід наголосити, що одночасна поява ознак гострого ІМ у відведеннях, які відображають потенціали протилежних стінок ЛШ та постачаються різними вінцевими артеріями, свідчить проти діагнозу ІМ загалом. Інколи на тлі ТЕЛА раптово у відведенні V_1 з'являються зубець r' , повна або неповна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ), зміни зубця Р за типом P-pulmonale, зміщення перехідної зони вліво, поворот ЕВС управо, передсердні аритмії. У відведенні aVR нерідко реєструється пізній зубець R. В осіб із рецидивною ТЕЛА та/або хронічною легеневою артеріальною гіпертензією (АГ) часто наявні ознаки ГПШ.

Поява ЕКГ-ознак перевантаження ПШ у хворих на ТЕЛА зазвичай вказує на обструкцію просвіту легеневої артерії більше як 50% і виразну легенеvu АГ.

Але навіть у разі масивної обструкції легеневої артерії ЕКГ є недостатньо надійним діагностичним методом. Класична ознака $S_1-Q_{III}-T_{III}$ трапляється тільки в 10-17% випадків гострої легеневої емболії. Специфічність цього показника також невисока, а позитивна прогностична цінність становить 23-69% (ESC, 2014).

ЕКГ при перикардиті

Зміни ЕКГ, спричинені перикардитом, пов'язують із випотом та запальним пошкодженням епікардіальних шарів міокарда. При ексудативному перикардиті характерними є зниження вольтажу комплексу QRS та коливання його амплітуди (електрична альтернація) у всіх відведеннях. Виявлення електричної альтернативності зубців Р, комплексів QRS та зубців Т дозволяє запідозрити наявність тампонади серця.

При перикардиті спостерігаються зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу. Характерним є підйом сегмента ST дугою догори з його переходом у позитивний зубець Т (конкордантні зміни сегмента ST і зубця Т — стадія I) (рис. 5А). На відміну від ІМ, підйом сегмента ST спостерігається у більшості відведень (окрім тих, де основний зубець комплексу QRS спрямований униз), при цьому немає реципрокних змін сегмента ST (ESC, 2015).

На відміну від ІМ, при перикардиті ніколи не формується патологічний зубець Q. Водночас у більшості випадків гострого перикардиту реєструється депресія сегмента PQ в II, aVF і грудних відведеннях (окрім V_1). У період одужання спостерігається поступове (від декількох днів до 2-3 тижнів) зниження сегмента ST (стадія II), і тільки після цього формується ізоелектричний, а потім негативний зубець Т (стадія III) (рис. 5Б). Ці зміни зубця Т зумовлені супутнім міокардитом («епікардитом»), і виявляють їх у грудних та стандартних відведеннях, за винятком aVR і V_1 . Амплітуда негативних зубців Т зазвичай низька, нерідко наявна також їхня зазубреність. Із часом зміни зубця Т переважно зникають (стадія IV) (рис. 5В).

ЕКГ при міокардиті

Зміни ЕКГ у пацієнтів із міокардитом зумовлені запальними змінами з дистрофічним пошкодженням, ішемією або некрозом серцевого м'яза. Втім вони є неспецифічними і мають допоміжне значення у діагностиці хвороби. Найпоширенішою знахідкою є інверсія зубця Т у грудних та стандартних відведеннях, нерідко — з депресією сегмента ST. Міокардит часто поєднується зі зниженням амплітуди шлуночкових комплексів, появою їхньої зазубреності.

Наявна інколи при міокардиті елевация сегмента ST зумовлена супутнім перикардитом і може нагадувати таку при гострому ІМ. В осіб із міокардитом часто спостерігаються синусова тахікардія, подовження інтервалу QT; інколи з'являються патологічні зубці Q, які нагадують ІМ (Коваленко, Несукай, 2001). Нерідко при міокардитах різного походження реєструють суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, порушення атріовентрикулярної (АВ), внутрішньшлуночкової провідності (Кушаковський, 2004).

Для диференціальної діагностики важливе значення має еволюція характерних для міокардиту ЕКГ-ознак на тлі одужання, трансформації гострого міокардиту в хронічний або формування дилатаційної кардіоміопатії. Зміни комплексу QRS і сегмента ST переважно з часом зникають. Водночас інверсія зубця Т може зберігатися протягом багатьох тижнів або місяців після клінічного одужання.

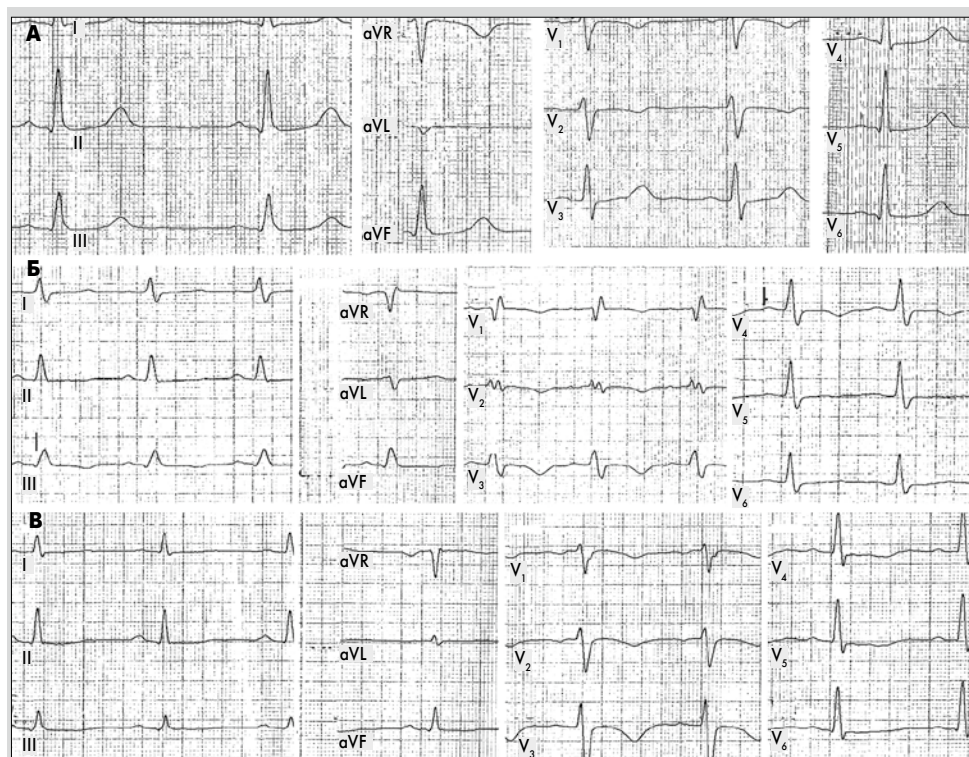


Рис. 4. ЕКГ при ТЕЛА: дані ЕКГ до виникнення ТЕЛА (А), у перший день ТЕЛА (Б), на шостий день після тромбектомії з легеневої артерії та правого передсердя (В)

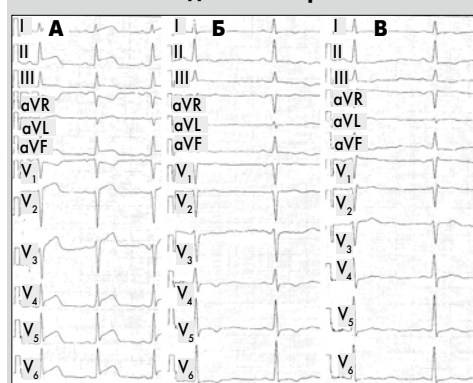


Рис. 5. Динаміка ЕКГ при гострому перикардиті

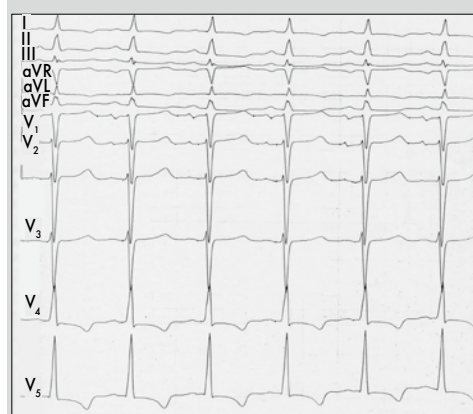


Рис. 6. ЕКГ пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією: ознаки гіпертрофії, дилатації, перевантаження ЛШ та збільшення передсердь

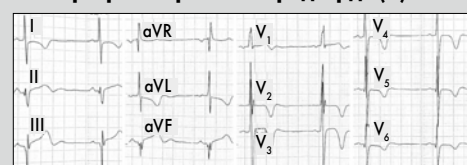


Рис. 7. ЕКГ пацієнта віком 23 роки з гіпертрофічною кардіоміопатією

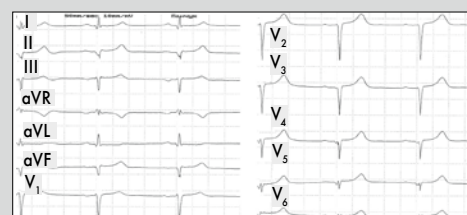


Рис. 8. Інфарктоподібні зміни ЕКГ у пацієнта з гіпертрофічною кардіоміопатією

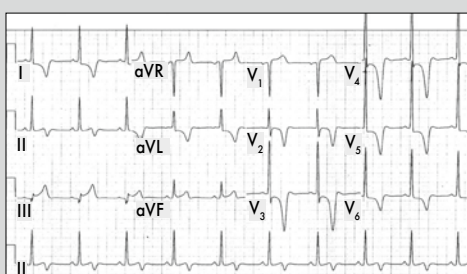


Рис. 9. Гігантські загострені негативні зубці Т у грудних відведеннях на тлі вольтажних ознак ГЛШ у пацієнтки з верхівковою гіпертрофічною кардіоміопатією



Рис. 10. ЕКГ пацієнтки з амیلордозом

ЕКГ-діагностика при кардіоміопатіях

Оцінка ЕКГ має обмежену інформативність для диференціальної діагностики ішемічної та неішемічної кардіоміопатії, оскільки:

- в обох випадках можуть спостерігатися ознаки гіпертрофії шлуночків серця

та порушення внутрішньшлуночкової провідності;

- ознаки перенесеного ІМ часто приховані внаслідок внутрішньшлуночкових блоkad;
- зміни ЕКГ при різних неішемічних кардіоміопатіях можуть нагадувати такі після перенесеного ІМ.

Втім у деяких випадках, з огляду на анатомічні та патофізіологічні особливості хвороби, з'являються характерні зміни ЕКГ, важливі для її діагностики.

При дилатаційній кардіоміопатії в пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом часто наявні зміни зубця Р, характерні для збільшення лівого або обох передсердь. Утім найчастіше спостерігаються ознаки гіпертрофії або дилатації ЛШ (рис. 6). У деяких хворих ознаки ГЛШ менш виражені внаслідок внутрішньшлуночкових блоkad або супутньої ГПШ.

У більшості осіб із дилатаційною кардіоміопатією виникають АВ- або внутрішньшлуночкові блокади, зокрема, АВ-блокада I ступеня, повна або неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ), збільшення тривалості комплексу QRS тощо. Часто реєструються синусова тахікардія, суправентрикулярні або шлуночкові аритмії, а після виникнення маніфестної серцевої недостатності — фібриляція передсердь (ФП). Нерідко наявні патологічні зубці Q, які нагадують ІМ передньої або нижньої локалізації.

Зміни ЕКГ з'являються в більшості пацієнтів із гіпертрофічною кардіоміопатією. Найчастіше у них наявні ознаки ГЛШ з/без патологічних зубців Q. Якщо виникають патологічні зубці Q у нижніх або бічних відведеннях, а також підвищується амплітуда зубців R у правих грудних відведеннях, потрібно здійснювати диференціальну діагностику з ІМ відповідних локалізацій (рис. 7). При гіпертрофії міжшлуночкової перегородки з її фіброзом, на відміну від ІМ або ГЛШ, може зберігатися високий позитивний зубець Т у правих грудних відведеннях (рис. 8).

Гігантські (з амплітудою понад 1 мВ) інвертовані зубці Т у грудних відведеннях частіше реєструють у пацієнтів із верхівковою гіпертрофічною кардіоміопатією (рис. 9). Прогресування захворювання часто асоційоване з суправентрикулярними і шлуночковими аритміями, ФП.

В осіб із рестриктивною кардіоміопатією внаслідок змін еластичних властивостей міокарда порушується наповнення шлуночків серця. На ЕКГ зазвичай виявляють ознаки гіпертрофії передсердь, лівого, правого або обох шлуночків.

Однією з поширених причин рестриктивної кардіоміопатії в сучасній клінічній практиці є амیلордоз серця. У більшості випадків амیلордозу реєструється низьковольтажна ЕКГ у стандартних і грудних відведеннях (рис. 10). Збережений вольтаж ЕКГ або вольтажні ознаки гіпертрофії міокарда інколи спостерігають у пацієнтів з амیلордозом та супутньою АГ. Можливі також «псевдоінфарктні» зміни, зокрема патологічний зубець Q у відведеннях V_1-V_3 або II, III і aVF. Поява зубців Q у цьому випадку зумовлена наявністю вогнищ фіброзу та відкладенням амیلорду (Лутай та співавт., 2013). При прогресуванні хвороби можуть виникати ознаки дисфункції синусового вузла, ФП і порушення внутрішньшлуночкової провідності. У частини хворих реєструються шлуночкові порушення ритму та подовження інтервалу QT.

Про можливість аритмогенної дисплазії правого шлуночка (АДПШ) потрібно подумати у випадках, коли на ЕКГ у пацієнта без інших ознак хвороби серця реєструються шлуночкові аритмії високих градацій із морфологією блокади ЛНПГ. У більшості осіб з АДПШ на ЕКГ виявляють інверсію зубця Т у правих грудних відведеннях (рис. 11А).

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 44

Утім «ювенільний» тип інверсії зубців Т розглядають як варіант норми в дітей і молодих людей. Специфічним для АДПШ є виразне фракціонування термінального компонента комплексу QRS, яке називають «хвилею епсилон» (рис. 11Б).

Цей феномен реєструють у третини пацієнтів з АДПШ (Гордєєва та співавт., 2013). У багатьох випадках спостерігаються збільшення тривалості комплексу QRS у відведеннях V_1 - V_3 >110 мс, зміни графіки шлуночкового комплексу за типом повної або неповної блокади ПНПГ, а в основній частині хворих — збільшення тривалості висхідної частини зубця S >55 мс.

ЕКГ при хронічному легеневому серці

Зміни ЕКГ при хронічних обструктивних захворюваннях легень можуть бути спричинені ГПШ, особливостями положення серця у грудній клітці та гіпервентиляцією легень. Вони іноді нагадують такі при вогнищевих ураженнях передньобічної стінки ЛШ невизначеної давності. Зумовлене емфіземою легень зміщення серця вниз призводить до зменшення амплітуди шлуночкового комплексу у стандартних і грудних відведеннях.

Інколи відзначають відсутність збільшення амплітуди зубця R у відведеннях V_1 - V_4 або графіку QS у відведеннях V_1 - V_2 (V_3). У таких випадках на ЕКГ, зареєстрованій на два міжребер'я нижче від звичайного рівня, спостерігатиметься нормальний приріст амплітуди зубця R (рис. 12). Характерними змінами ЕКГ для пацієнтів із легеневиими хворобами є також R-pulmonale, глибокі зубці S у лівих грудних відведеннях та ЕВС типу S_1 - S_{II} - S_{III} (рис. 13).

Легенева АГ

На ЕКГ зазвичай виявляють ознаки ГПШ, R-pulmonale, а при подальшому спостереженні — неповну або повну блокаду ПНПГ. При цьому реєструється R-тип ГПШ (високий R або qR у відведеннях V_1 - V_2) із депресією сегмента ST і негативним зубцем Т (рис. 14). Однак ЕКГ-ознаки легеневої АГ не є достатньо чутливими і специфічними. У цих хворих тривалий час зберігається синусовий ритм, тому при виявленні ознак легеневої АГ та ФП потрібне подальше обстеження для заперечення посткапілярної форми легеневої АГ (ESC/ERS, 2015).

ЕКГ при травмі серця

Механізми пошкодження серця: пенетрувальне поранення або тупа травма. Невдовзі після травми або через 1-2 дні з'являються зміни сегмента ST і зубця Т, які нагадують такі при ішемії міокарда або міокардиті. Крім того, можлива поява ЕКГ-ознак перикардиту, в деяких випадках — гострого ІМ або вогнищевих змін невизначеної давності (рис. 15).

Досить часто спостерігаються порушення внутрішньошлуночкової провідності, зокрема блокада ПНПГ. Часто наявні АВ-блокади, суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, які переважно є транзиторними. У разі ураження електричним струмом у багатьох пацієнтів з'являються суправентрикулярні та шлуночкові аритмії, зміни сегмента ST і зубця Т (які нагадують гостре пошкодження та ішемію міокарда), подовження інтервалу QT, блокади ніжок пучка Гіса.

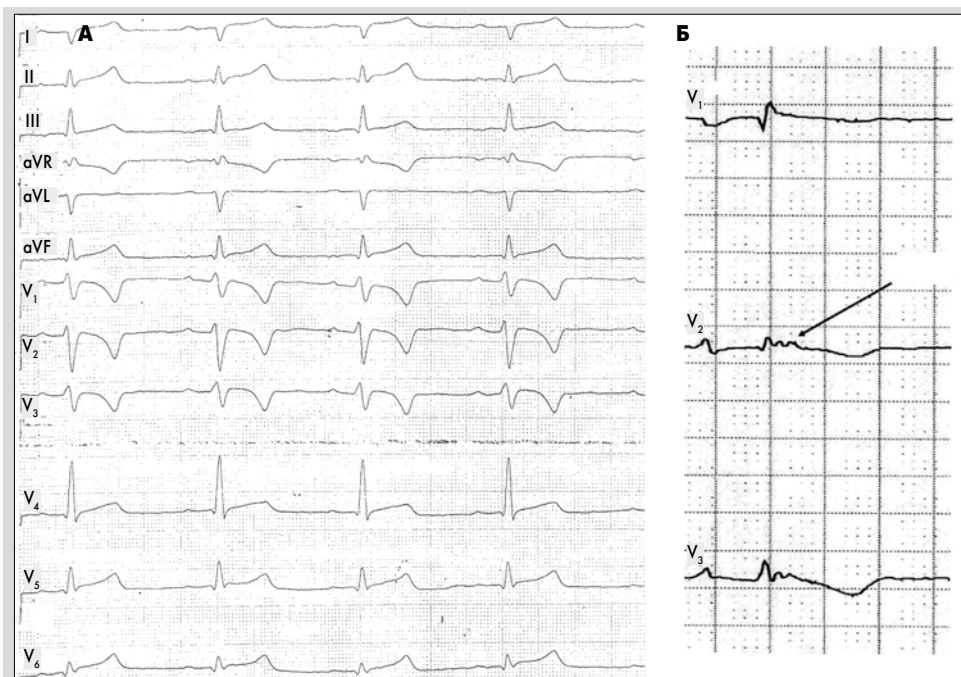


Рис. 11. ЕКГ 15-річного пацієнта з АДПШ (А); хвиля епсилон у пацієнта з АДПШ (Б)

Примітка: Адаптовано за P. Zimetbaum, M. Josephson, 2009.

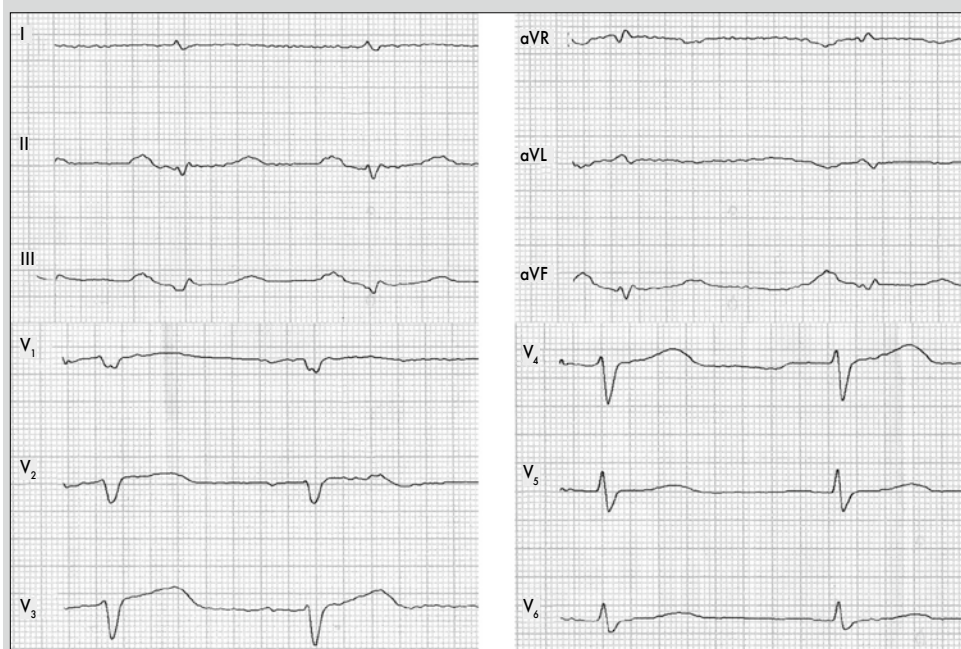


Рис. 13. ГПШ (S-тип) і правого передсердя у пацієнта із хронічним обструктивним захворюванням легень

ЕКГ при церебросудинних розладах

Гострі церебросудинні хвороби можуть супроводжуватися змінами ЕКГ у більшості пацієнтів. Вони частіше виникають при церебральних крововиливах, ніж за тромбозу церебральних артерій і відображають розлади вегетативної регуляції роботи серця. Найбільш характерні такі зворотні зміни процесів реполяризації та серцевого ритму (Кушаковський, Журавльова, 1981):

- синусова брадикардія, зумовлена підвищенням внутрішньочерепного тиску при субарахноїдальних крововиливах;
- подовження інтервалу QTc;
- глибокі симетричні негативні зубці Т, які нагадують такі при ІМ без зубця Q (рис. 16); одночасно може спостерігатися елевация сегмента ST, яка потребує диференціальної діагностики з гострим перикардитом або ІМ;
- збільшення тривалості зубців Т й амплітуди зубців U;
- високі позитивні зубці Т;
- патологічні зубці Q, подібно до ІМ;
- передсердні, вузлові та шлуночкові аритмії;
- АВ-блокади різного ступеня.

Інші причини псевдоінфарктних змін ЕКГ

У пацієнтів із синдромом Вольфа — Паркінсона — Уайта та негативною дельта-хвилею може виникати необхідність у диференціальній діагностиці з вогнищевими змінами міокарда, які виявляються

патологічними зубцями Q. У таких випадках наявність укороченого інтервалу PQ свідчить на користь синдрому преекзитації.

Діагностичні труднощі інколи виникають також при депресії сегмента ST на тлі насичення серцевими глікозидами або гіпокаліємії. У такому разі для диференціальної діагностики потрібно оцінити тривалість інтервалу QT. При гіпокаліємії вона може збільшуватися за рахунок злиття зубців Т і U.

Водночас на тлі насичення серцевими глікозидами тривалість QT зменшується, і з'являється сідловидна депресія сегмента ST із випуклістю вниз від ізолінії. Косовисхідна депресія сегмента ST може спостерігатися також у здорових осіб під час синусової тахікардії. Крім того, потрібно зважати на можливість виникнення депресії сегмента ST або негативних зубців Т в одному чи декількох серцевих циклах після припинення нападів тахіаритмії або після ектопічних комплексів (післятахікардійні та післяекстрасистолічні феномени).

Графіку синдрому ранньої реполяризації шлуночків (зокрема, елевацию сегмента ST) потрібно диференціювати від змін ЕКГ при гострому ІМ або гострому перикардиті. Характерною рисою зміщення сегмента ST при синдромі ранньої реполяризації шлуночків є його випуклість вниз, до ізолінії (при ІМ — навпаки). Амплітуда зубців Т у лівих грудних відведеннях зазвичай більша в осіб з «ранньою реполяризацією», ніж при гострому перикардиті.

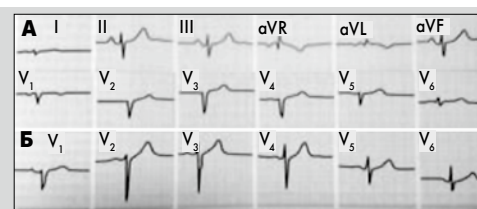


Рис. 12. ЕКГ пацієнта з емфіземою легень (А); збільшення амплітуди зубця R при розташуванні грудних електродів на одне міжребер'я нижче від звичайних позицій (Б) переваження ЛШ та збільшення передсердь

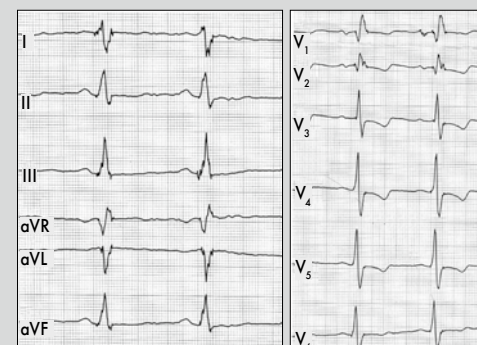


Рис. 14. ЕКГ у пацієнта з ідіопатичною легеневою АГ; відхилення електричної осі серця вправо, ознаки ГПШ та блокади ПНПГ переваження ЛШ і збільшення передсердь

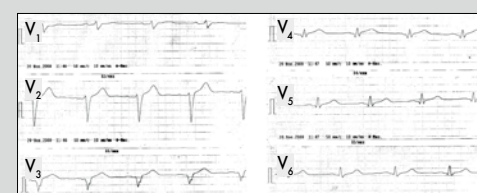


Рис. 15. ЕКГ пацієнта віком 29 років через 10 місяців після поранення серця ножем

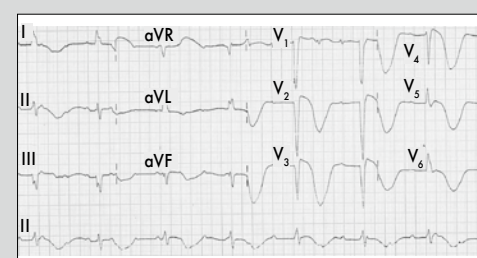


Рис. 16. ЕКГ пацієнта з геморагічним інсультом

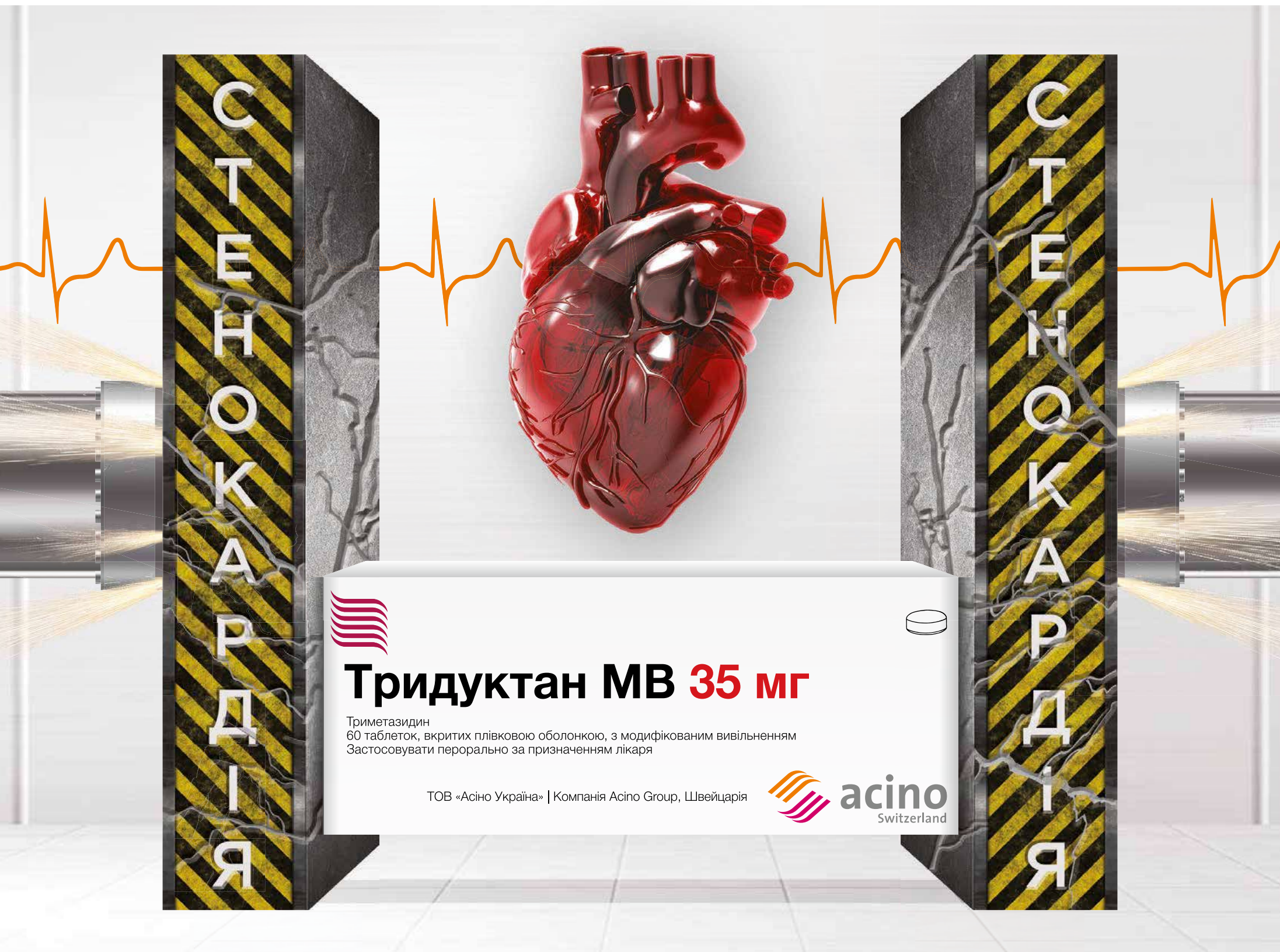
Псевдоінфарктні зміни ЕКГ виникають також у пацієнтів із синдромом Бругада. Псевдоблокада правої ніжки пучка Гіса і псевдоінфарктна елевация сегмента ST у відведеннях V_1 - V_3 , а також нерідко АВ-блокада І ступеня поєднуються з документованими епізодами стійкої шлуночкової тахікардії або фібриляцією шлуночків, синкопальними станами, випадками раптової серцевої смерті в молодому віці у близьких родичів.

Найпроблемнішою є диференціальна діагностика дрібновогнищового ІМ, при якому зміни ЕКГ можуть обмежуватися інверсією зубців Т. Дискордантність зубців Т до ведучого зубця шлуночкового комплексу може мати різноманітні причини і не є специфічною ознакою ішемії міокарда. Інверсію зубців Т інколи спостерігають при дисгормональних порушеннях, тиреотоксикозі, хворобах шлунково-кишкового тракту, синдромі гіпервентиляції, психоемоційних розладах, зміні положення тіла або після приймання їжі тощо.

Таким чином, діагностичний пошук обов'язково передбачає зіставлення із клінічними симптомами та лабораторними даними. Якщо виникненню дискордантних змін зубця Т передувало ангінозний біль, ці зміни набувають вагомого значення як можливий вияв ішемії або дрібновогнищового ІМ, що потребує відповідних діагностичних та терапевтичних заходів.

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- ▶ Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- ▶ Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- ▶ На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазида пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 - VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20x3) у блістерах у паці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС C01E B15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-КоА-тіолазу (3-KAT), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032



Неспецифічний біль у спині: комплексний підхід до терапії

Що нового в лікуванні гострого болю у спині, профілактиці та реабілітації?

Неспецифічний синдром болю у нижній частині спини (БНС) – одна з найпоширеніших причин звернення хворих до сімейних лікарів, невропатологів, ревматологів, гінекологів. Згідно зі статистичними даними, біль у спині посідає друге місце за частотою серед причин звернення по медичну допомогу. Наприклад, БНС уражає від 40 до 80% популяції, а щорічне зростання захворюваності становить 5%. Частіше на нього хворіють чоловіки віком від 35 до 44 років та жінки від 25 до 34 років.

Найпоширеніша причина первинного синдрому БНС – остеохондроз хребта, за якого внаслідок вікових дегенеративно-дистрофічних процесів у міжхребцевих дисках та м'язово-зв'язковому апараті хребта порушується механічний баланс між міжхребцевими суглобами, що спричиняє біль. Пік скарг на постійний помірний біль у поперековій ділянці, який поступово посилюється, припадає на вік 30-50 років. Провокувальними факторами загострення БНС можуть бути травма, пошкодження м'язів, зв'язок та/або сухожиль, підйом непосильного вантажу, невідповідні рухи, зміна ходи внаслідок загострення остеоартрозу (ОА) колінних та кульшових суглобів, тривале перебування у нефізіологічній позі, переохолодження.

Важливо зауважити, що без лікування 90% випадків болю у попереку триває протягом 6-12 тижнів (1,5-3 місяці), а без адекватної реабілітації погіршення стану пацієнтів із БНС прогресує.

Лікування БНС

Лікування БНС проводять з урахуванням форми захворювання та варіанта його перебігу.

Основні завдання при лікуванні первинного синдрому БНС:

1. Зменшення/припинення больового синдрому.
2. Запобігання деструкції хряща міжхребцевого диску та міжхребцевих суглобів.
3. Покращення функцій хребта.

При інтенсивному больовому синдромі у разі загострень БНС важливо застосовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зі швидкою знеболювальною дією: наприклад флурбіпрофен (**Мажезик сановель**). Флурбіпрофен – один із найпотужніших інгібіторів синтезу простагландинів серед основних НПЗП, що має виразні протизапальні та анальгетичні властивості (Wu et al., 2009). **Флурбіпрофен (Мажезик) знеболює швидко, вже через 15-30 хв протягом 12 год.** У клінічних дослідженнях анальгетичний ефект флурбіпрофену в дозі 100 мг порівнювався до внутрішньом'язового введення 10 мг морфіну сульфату (De Lia et al., 1986).

В окремих випадках флурбіпрофен (Мажезик) усував біль «подібно до дії наркозу» (Сигідін, 1995). Це пов'язано з унікальним механізмом дії – флурбіпрофен підвищує синтез ендоканабіноїдів у ЦНС – зменшує проходження больової імпульсації до ЦНС, пригнічує ЦОГ-2, знижує синтез простагландинів E2 у спинному мозку, а також у місці пошкодження (Seidel et al., 2003; Bishay et al., 2010).

Важливою перевагою флурбіпрофену (Мажезику) є швидкий протизапальний ефект.

Протизапальний ефект Мажезику виявляється вже через одну добу, тоді як у ібупрофену чи етодолаку він настає тільки на 7-й день (Канівська та співавт., 1995). Флурбіпрофен не впливає на хрящ і є досить безпечним щодо ймовірності розвитку шлунково-кишкових кровотеч, зокрема, ризик нижчий на 25,7%, ніж при використанні диклофенаку (Gishen et al., 1995; Quintero et al., 1996; Garcia et al., 1994). Застосування 1 таблетки Мажезику по 100 мг двічі на добу забезпечує збереження терапевтичної концентрації флурбіпрофену в синовіальній рідині (Smith et al., 1987).

Для зняття м'язових спазмів застосовують міорелаксанти центральної дії (для швидкого ефекту – тіоколікозид ін'єкційно, тизанідин, баклофен). Призначають вітаміни

групи В (тіамін, піридоксин, ціанокоболамін). Хондрометаболічні засоби рекомендують курсами на тривалий час від 3 до 6 місяців.

З метою покращення основної терапії, пришвидшення реабілітації пацієнтів із БНС, збільшення гнучкості у хребті та суглобах, що особливо пов'язано з остеохондрозом хребта та спондилоартрозом, новим та перспективним напрямом є застосування високоочищеної яєчної мембрани (Pure Eggshell Membrane, PEM).

РЕМ – хондрометаболічний засіб нового покоління, природне джерело неденатурованого колагену I та V типів – до 38%, еластину – до 20%, гіалуронової кислоти, глюкозаміну, хондроїтину, овотрансферину, фактора росту бета та більш як 500 інших біологічно-активних компонентів (Ruff et al., 2014). РЕМ має кардинально інший механізм хондропротекторної дії, ніж звичайні глюкозамін і хондроїтин, а також характеризується швидшими результатами.

РЕМ запобігає або зменшує атаку імунної системи на власні колагени сполучних тканин та хряща, тим самим забезпечує підтримку та захист нормального функціонування опорно-рухового апарату (суглобів, зв'язок, фіброзних кілець міжхребцевих дисків), сприяє синтезу синовіальної рідини для змащування суглобів та колагену II типу для захисту хряща від зношування. Що дуже важливо, РЕМ є безпечним для застосування, тому рекомендований навіть дітям із 6 років.

Чим пояснити неабиякий інтерес до РЕМ та неденатурованих колагенів?

Унікальність РЕМ полягає у наявності біологічно-активного неденатурованого колагену I типу і феномені «оральної толерантності» неденатурованих колагенів. Феномен «оральної толерантності» – це зниження імунної відповіді до імуногенних пептидів при їхньому повторному потрапленні до організму (через «пеєрові бляшки» кишечника), завдяки чому відбувається запобігання чи зниження невідповідної імунної атаки на власний колаген. Це сприяє зменшенню автоімунної реакції та запалення, попереджає руйнування колагену тканин та хрящів, зупиняє прогресування ОА, остеохондрозу. Адже у 50% пацієнтів з ОА виявляються автоантитіла до колагену II, а імунний компонент посідає провідне місце у прогресуванні ОА та остеохондрозу (Sim, 2015). Тому застосування РЕМ якраз направлене на зменшення та зупинення надмірної атаки імунної системи на власні колагени організму.

Вчені встановили, що РЕМ виявляє легку або помірну дію на 29 маркерів запалення та регенерації, знижує рівні основних маркерів запалення: прозапальних інтерлейкінів IL-1β, IL-11, IL-1, IL-2, IL-7; макрофагальних білків запалення MIP-1β, MIP-2, MIP-3β; TNF-α, цитокіну RANTES – хемотоксину залучення лейкоцитів, Т-клітин, еозинофілів і базофілів до ділянок запалення (Ruff, Dale, 2014; Benson et al., 2012).

РЕМ активує трансформувальний фактор росту (TGF-β), ядерний фактор κB (NF-κB) і проти-запальний IL-10 (Vuong et al., 2017). Завдяки цьому пригнічується імунна атака на колагени організму, зменшуються набряк, запалення, гістологічне пошкодження хряща, формування паннуса і резорбція підхрящової зони кістки.

РЕМ впливає на трансдукцію больового сигналу за рахунок зниження простагландину E2 і на зменшення больового відчуття (Sim et al., 2015).

Завдяки вищевказаному механізму дії, РЕМ має важливу перевагу порівняно із глюкозаміном та хондроїтином – це швидкий позитивний вплив одночасно і на хрящ, і на всі м'які тканини суглоба вже через 7 днів.

Клінічні дослідження підтверджують швидкий ефект РЕМ – вже через 7 днів. Застосування РЕМ 500 мг/добу всього за 7-10 днів зменшує біль на 20% та скутість у суглобах. **РЕМ збільшує діапазон рухів та покращує функцію суглобів за 5-7 днів** (Ruff et al., 2009). Хондропротекторний ефект ЕМ підтверджується тривалим зниженням біомаркера деградації хряща і розпаду колагену II типу uCTX-II на 17,2% і вже через 7 днів (Sakkas et al., 2007).

На додаток, зниження показників запалення підтверджують і результати клінічних досліджень у пацієнтів з ОА, остеохондрозом. Так, у дослідженні користі ЕМ (Eggshell Membrane) в осіб із болем у суглобах легкого та середнього ступеня тяжкості поліпшення спостерігалося вже через сім днів після початку щоденного приймання 500 мг ЕМ (Ruff, 2009). У пацієнтів на 26% зменшився біль і на 28% покращилася гнучкість суглобів. Після 30 днів застосування ЕМ інтенсивність болю знизилася на 70%, а у 45% учасників він повністю зник, і гнучкість суглобів збільшилася на 44%. При цьому не було помічено жодних побічних ефектів, що важливо для хворих із високим ризиком розвитку гастропатій та обмеженнями щодо застосування НПЗП.

Цікаву особливість було виявлено у дослідженні G.S. Jensen et al. (2015) при вивченні позитивного впливу ЕМ на функції суглобів. Діапазон рухів та рівень фізичної активності на тлі швидкого зменшення болю в попереку відмічалися вже через 5 днів приймання. Також відбулося збільшення обсягу рухів у шийному відділі хребта, кульшових і колінних суглобах. При цьому діапазон рухів на тлі терапії РЕМ порівняно із плацебо найбільше покращився саме для ший, домінуючого плеча і правого коліна. Рівень фізичної активності був значно вищим після застосування РЕМ, ніж плацебо. Завдяки цьому поліпшилися багато аспектів фізичного функціонування як частини повсякденного життя, а саме: при використанні сходів, ходьбі, посадці й виході з машини, здійсненні покупок, одяганні або знятті шкарпеток, прийнятті ванни, виконанні як важкої, так і легкої домашньої роботи, виконанні спортивно-лікувальних вправ.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було продемонстровано значний ефект ЕМ у дозі від 300 мг/добу в осіб, які практикували помірні фізичні навантаження, а саме зменшення болю на 28% за п'ять днів, тоді як покращення у групі плацебо не спостерігалося. Зниження виразності болю у бігунів після 50 днів лікування досягло 50%, а у спортсменів, які практикували кросфіт, зменшення болю та дискомфорту у суглобах становило 60% (Ruff, 2009).

РЕМ швидко покращує відновлення після болю в суглобах, викликаного фізичними навантаженнями, спортивними вправами у спортсменів, а також

Для гнучкості хребта й суглобів



значно зменшує дискомфорт від скутості відразу після тренування та через 12 год після вправ. Зокрема, при вживанні РЕМ не було помічено побічних ефектів, особливо властивих НПЗП. Тому РЕМ рекомендовано не тільки дорослим, але й дітям від 6 років – по 1 таблетці 500 мг/добу незалежно від приймання їжі (Ruff, 2018).

Представником Pure Eggshell Membrane в Україні є хондрометаболічний засіб **ПЕМОВО** («Асфарма») у формі дієтичної добавки, який містить 500 мг РЕМ в 1 таблетці, 30 таблеток в упаковці. ПЕМОВО у дозі 500 мг/добу важливо використовувати не лише у комбінованій терапії з НПЗП під час загострення остеохондрозу чи ОА для підсилення результатів терапії, але й для покращення рухової активності в суглобах у пацієнтів під час реабілітації, після травм суглобів, переломів у післяопераційному періоді.

Вивчення ефектів хондропротекторних засобів



Ефект РЕМ **ПЕМОВО** вивчали в Інституті травматології та ортопедії НАМН України. Результатами дослідження на конференції «Діагностика та лікування запальних хвороб суглобів», що відбулася наприкінці минулого року, поділився завідувач кафедри

травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор **Олександр Анатолійович Бур'янов**. В експерименті взяли участь дві групи пацієнтів (n=60) віком 54,3±2,7 року із загостренням больового синдрому в нижній частині спини на тлі неускладнених дегенеративно-дистрофічних уражень хребта (як-то остеохондроз, спондилоартроз):

- першій групі (n=30) було призначено комплексне лікування: НПЗП, міорелаксанти, вітамінні групи В та хондрометаболічний засіб у вигляді дієтичної добавки ПЕМОВО у дозі 500 мг/добу;
- друга група (n=30) лікувалася за традиційними схемами із застосуванням НПЗП, міорелаксантів, вітамінів групи В та місцевих протизапальних гелів.

За результатами випробування, спостерігалися зменшення болю, наявність менш виразних міотонічних реакцій, зниження потреби в НПЗП та підвищення якості життя у групі хворих, які приймали **ПЕМОВО**. Професор Бур'янов підкреслив, що дані клінічного дослідження ПЕМОВО підтверджують **швидке покращення функції хребта та суглобів – вже через 7 днів**, із подальшим збільшенням позитивної динаміки при курсовому вживанні.

У практику реабілітації пацієнтів із більшими проявами запалення в суглобах, ревматичним анамнезом, а також виразним остеохондрозом, протрузіями міжхребцевих дисків впроваджено комбінований хондропротектор у формі дієтичної добавки **ПЕМОВО Плюс**, що містить 300 мг РЕМ (для захисту зв'язок, м'язів тканин суглобів) та додатково – 40 мг неденатурованого колагену II типу (для захисту колагену II типу хрящів суглобів), а також рослинні екстракти для покращення протизапального та хондропротекторного ефектів: 50 мг екстракту куркуми і 110 мг – мартинії.

Як покращити гнучкість та функцію хребта і суглобів? Як вберегти хрящ від подальшої деструкції? Яким чином швидше відновити максимальну амплітуду рухів у спині?

Доцільно до основної терапії додавати хондропротектори **ПЕМОВО** чи **ПЕМОВО Плюс** один раз на добу, курсами від 2-3 місяців двічі на рік для сприяння більш повноцінному і швидкому відновленню гнучкості й функціонування суглобів у пацієнтів із болем у спині та суглобах, для збільшення захисту хряща суглобів, зв'язок, сухожиль, а отже – для профілактики нових загострень болю у спині та суглобах.

Психологічні порушення на тлі хронічного БНС

Особи із хронічним БНС страждають на трижовність, збудження, поганий настрій вдень, які посилюють больові відчуття (Alsaadi et al., 2014). Депресія в загальній популяції має місце у 11,6%, а серед пацієнтів із ХБС — 68,3%, тривога в загальній популяції — 16,1%, а в осіб із ХБС — 50,1%.

До 80% (4 з 5) пацієнтів із хронічним болем у спині страждають на безсоння.

Порушення сну в загальній популяції становить 6%, а частота порушень сну серед пацієнтів із хронічним болем у спині (ХБС) — від 50 до 88%. Порушення сну при ХБС характеризуються низькою якістю сну: пізнім засипанням, укороченням тривалості сну, підвищенням рухової активності під час сну, а тому — частими нічними пробудженнями і відсутністю відчуття відпочинку після сну (Marin et al., 2006). При ХБС безсоння і тривожність чітко асоційовані з більшою виразністю і тривалістю больового синдрому та високим ризиком гіршої відповіді на протибольову терапію (Chung et al., 2015).

Як бути з пацієнтами, які страждають на виразний біль у спині, безсоння, збільшену тривожність на тлі високого ризику розвитку НПЗП-гастропатії? Як покращити сон, настрій та протибольову терапію і при цьому не нашкодити хворому?



Свою думкою із приводу нових тенденцій щодо запобігання безсонню та небажаним психологічним проблемам в осіб із БНС у межах конференції «Діагностика та лікування запальних хвороб суглобів» поділилася д. мед. н., професорка ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України (м. Київ) Галина Олександрівна Проценко.

Результати сучасного проспективного дослідження, в якому взяли участь 461 пацієнт із 11 спеціалізованих центрів Іспанії, що перебували під спостереженням протягом трьох місяців, підтвердили: краща якість сну приводить до зменшення виразності ХБС (BP 4,34;

95% ДІ 2,21-8,51) (Kovacs et al., 2017). Тому для усунення соматичного та психологічного дискомфорту до НПЗП при лікуванні хворих на ХБС часто додають снодійні засоби рослинного походження.

Професорка зауважила, що на українському фармринку з'явилася нова раціональна комбінація рослинних засобів із заспокійливим та снодійним ефектами у високих дозуваннях із попередником серотоніну (гормону шастя й радості) 5-гідрокситриптофаном (5-НТР) — це **ПасіВалеМ 5-НТР («Асфарма»)**. Він характеризується ефективною комбінацією компонентів, які підсилюють дію один одного й одночасно покращують безпеку завдяки комплексному застосуванню та оптимальним дозуванням.

До складу засобу **ПасіВалеМ 5-НТР** входять:

- **5-НТР — 100 мг** — для прискорення утворення серотоніну природним шляхом і покращення настрою та працездатності вдень;
 - **пасифлора — 300 мг** — для збільшення заспокійливої дії та кращої глибини сну;
 - **валеріана — 120 мг** — для пришвидшення засинання;
 - **меліса — 80 мг** — для запобігання раннім пробудженням і зменшенню вегетативних проявів стресу;
 - **магній — 100 мг (MgO — 167 мг)** — для кращої енергетики нейронів, зниження стомлюваності.
- Застосовують **ПасіВалеМ 5-НТР** по 1 таблетці на добу перед сном, 30 таблеток в упаковці.

Чому саме ПасіВалеМ 5-НТР є ефективним у пацієнтів із БНС, порушеннями сну та неспокоєм?

ПасіВалеМ 5-НТР містить саме ті компоненти, які сприяють здоровому сну, одночасно нормалізують всі його фази, мають виразну заспокійливу дію, допомагають знизити больові відчуття різного генезу і, що особливо актуально для працюючих пацієнтів, приводять до покращення настрою та бадьорості — як уранці після пробудження, так і впродовж дня, зменшуючи втому і підвищуючи працездатність. У рекомендованих дозах **ПасіВалеМ 5-НТР** по 1 таблетці один раз на добу є безпечним для застосування і, на відміну від транквілізаторів, не впливає на керування автотранспортом чи виконання точних робіт. Призначають його дорослим із 18 років.

Важливою перевагою засобу **ПасіВалеМ 5-НТР** є наявність 5-НТР — попередника серотоніну. 5-НТР зумовлює синтез не тільки серотоніну, покращуючи настрій, але й мелатоніну, відновлюючи здоровий сон і збільшуючи редукцію нічних страхів. 5-НТР, як «диригент», поліпшує ритм «бадьорість — сон» та підсилює дію кожного рослинного складника даного засобу. 5-НТР також забезпечує відчуття бадьорості вранці після сну, покращує настрій і працездатність удень, запобігає «заїданню стресу» ввечері, оскільки сприяє зменшенню відчуття голоду перед сном та схудненню.

Як зазначено вище, до складу засобу **ПасіВалеМ 5-НТР** у вигляді комбінованої дієтичної добавки входить пасифлора інкарнатна (*Passiflora incarnata*) в дозі 300 мг в 1 таблетці. **ПасіВалеМ 5-НТР** містить високі концентрації активних флавоноїдів пасифлори, які виявляють модульований ефект щодо медіатора гальмування — гама-аміномасляної кислоти, а також зумовлюють протитривожну, снодійну, антиоксидантну, седативну та гіпотензивну дію. Крім того, алкалоїди пасифлори у значних дозах та валеріана у високих дозах сприяють зменшенню больових відчуттів, що особливо важливо для пацієнтів із БНС (Yarnell, 2004). Своєю чергою алкалоїд гарман зумовлює зменшення депресивного настрою (Протько, 2016).

Важливо відзначити, що **ПасіВалеМ 5-НТР** містить валеріану в оптимальному дозуванні 120 мг в 1 таблетці. Адже, згідно з висновками, зробленими в листопаді 2007 р. Комітетом із лікарської продукції рослинного походження Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), дози валеріани, які є нижчими за 100 мг, чинять ефект, наближений до плацебо (ЕМА/НМРС/150846/2015). Меліса по 80 мг потрібна не тільки для покращення сну пацієнтів та заспокійливої дії, але й для поліпшення когнітивного функціонування та пам'яті. Магній сприяє розслабленню м'язів і усуненню спазмів.

Отже, у пацієнтів із БНС та безсонням буде доцільним додатково до основної терапії НПЗП — як у гострий період, так і надалі під час реабілітації, рекомендувати курсами по 1-2 місяці раціональну комбінацію пасифлори, валеріани, меліси, магнію із попередником серотоніну 5-НТР — **ПасіВалеМ 5-НТР** по 1 таблетці на добу перед сном. Цей засіб сприяє пришвидшенню засинання, зменшенню неспокою, швидшому відновленню психологічного стану та настрою і безпечнішому покращенню результатів лікування загалом у пацієнтів із БНС та безсонням.

Підготував **Денис Соколовський**



Гарний сон — успішний день!

ПасіВалеМ 5-НТР

Нормалізує сон та настрій!***1

НОВИНКА! В 1 таблетці:

Пасифлора	300 мг	Магній	100 мг
Валеріана	120 мг	Меліса	80 мг
5-Гідрокситриптофан (5-НТР)		100 мг	

***Мастя на увазі інформація з інструкції з використання: «Сприяє зменшенню нервового збудження, поліпшенню якості сну». 1. Мастя на увазі метаболізм 5-НТР. «Гормон шастя, як він працює». Ірина Герасим'юк, Буковинський державний медичний університет. <https://www.bsmu.edu.ua/blog/gormon-shastyu-jak-vin-pracyuje/>. Комбінована дієтична добавка ПасіВалеМ 5-НТР не змінює здоровий спосіб життя та поведінку харчування. Перед споживанням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем. Інформація для спеціалістів в сфері охорони здоров'я та фармацевтики. Повна інформація, в тому числі і застереження щодо споживання, нається в інструкції з використання. Не є лікарським засобом. Не слід вживати при вагітності, депресії, дітям до 18 років. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва компанії «Асфарма» в Україні: вул. Лінійна, 17, БЦ «ІМ Центр», офіс 511, м. Київ, 03038, тел.: +38 (044) 597 14 47 (46), e-mail: uainfo@asfarma.com, www.asfarma.com

ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Гестаційний діабет як фактор ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень у майбутньому

У жінок, які страждають на гестаційний діабет (ГД), імовірність розвитку кальцифікації коронарних артерій (ККА) у більш пізньому віці на 40% вища, ніж у тих, хто ніколи на нього не хворів. Досягнення ж нормального глікемічного рівня не знижує ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) на середині життя.

Із результатів раніше проведених досліджень відомо про вищий ризик ССЗ у жінок, які страждали на ГД, у котрих пізніше розвинувся цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Але отримані дані не дозволили з'ясувати, чи наявний цей ризик у пацієток із ГД, рівень глікемії яких був нормальним після вагітності.

Згідно з настановою Американської колегії кардіологів (ACC) та Американської асоціації серця (АНА) 2018 р. щодо оцінки ризику та контролю підвищеного рівня холестерину в осіб, що мають вищу ймовірність розвитку інфаркту або інсульту, ГД в анамнезі підвищує ризик розвитку ККА у жінок.

Аби пролити світло на вказані прогалини, в межах дослідження CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) було проаналізовано дані 1133 жінок віком від 18 до 30 років. Для оцінки науковці відібрали інформацію про жінок, які не хворіли на ЦД за період 1985-1986 рр. та народжували принаймні один раз протягом наступних 25 років. Учасниці проходили тестування толерантності до глюкози на початковому етапі та до п'яти разів протягом усього спостереження, а також діагностичні заходи щодо виявлення ГД і ККА один раз на 15, 20 та 25 років (2001-2011).

3-поміж пацієток, що народили, 139 (12%) мали ГД і 34 (25%) із них — ККА порівняно з 149/994 (15%) відповідно у групі жінок, які не хворіли на ГД. Провідна авторка дослідження, докторка медицини Е.Р. Gunderson зазначила, що відносний ризик ККА поширюється на жінок, у яких був ГД і розвинувся предіабет, або у котрих було діагностовано ЦД 2-го типу впродовж спостереження. Тож ризики ССЗ зберігаються навіть при нормальній глікемії. У групі жінок із ГД та нормоглікемією скореговане відношення ризику (ВР) ККА становило 2,3; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,34-4,09. Дослідники також розрахували ВР для предіабету та ЦД: 1,5 (95% ДІ 1,06-2,24) і 2,1 (95% ДІ 1,09-4,17) за відсутності й наявності ГД для предіабету та 2,2 (95% ДІ 1,3-3,62) і 2,02 (95% ДІ 0,98-4,19) для ЦД відповідно (p=0,003).

Коментуючи отримані результати Е.Р. Gunderson зауважила, що жінки із ГД мали вдвічі вищу ймовірність розвитку ККА через багато років після вагітності порівняно з тими, які ніколи не хворіли на ГД, навіть за умови, коли обидві групи досягли нормального рівня цукру в крові. Очільниця дослідження підсумувала, що ризик ССЗ може істотно зростати у жінок із ГД в анамнезі й не знижуватися, навіть якщо рівень цукру в крові протягом років залишається нормальним.

У жінок із попереднім діагнозом ГД необхідно проводити ретельніший моніторинг факторів ризику розвитку ССЗ, а саме артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та гіперінсулінемії. Результати дослідження свідчать також про доцільність включення анамнезу ГД до калькуляторів ризиків для поліпшення стратифікації та профілактики ССЗ.

Вагомі аргументи на користь більш частого скринінгу ССЗ. Як зауважив доктор медицини, професор кардіології в Каліфорнійському університеті (Сан-Франциско, США) Р. Deedwania, отримані результати дослідження можуть бути найпереконливішими на сьогодні даними щодо довгострокових наслідків ГД. Адже протягом 25 років вдалося спостерігати за 72% пацієток, які ще у молодому віці потрапили до досліджуваної групи. До того ж дуже мала частка жінок відмовилася від участі. Також професор додав, що жінки, які перенесли ГД, мають проходити ретельний скринінг не лише на предмет ЦД, але й із приводу наявності факторів ризику розвитку ССЗ. За відсутності чітких клінічних рекомендацій пацієнткам із ГД в анамнезі бажано проходити обстеження на наявність факторів СС-ризиків кожні 5-7 років, але цей параметр ще чітко не встановлений.

За словами Е.Р. Gunderson, майбутні дослідження повинні бути зосереджені на зв'язку між ГД і ризиком ССЗ. Адже необхідно краще зрозуміти кореляцію між ступенем тяжкості ГД та розвитком ССЗ та визначити критичні періоди вагітності для зниження кардіометаболічного ризику. Останнє мало б включати спостереження за жінкою протягом усього періоду вагітності від зачаття до лактації.

Заходи стосовно первинної профілактики ССЗ, модифікації способу життя, що має найбільше значення для зменшення ймовірності виникнення як ЦД, так і ССЗ упродовж першого року після пологів, потребують ретельного дослідження.

За матеріалами [medscape.com](https://www.medscape.com)

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обміни²
- Ефективна нефропротекція³

2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶



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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальній гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальній гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівнянна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІЇ ЛІКОНСА, С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»
01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.
Тел.: +38 (044) 277-62-07



Добове моніторування артеріального тиску: практичні аспекти та клінічне значення

Підвищений артеріальний тиск (АТ) є одним із найвагоміших факторів ризику серцево-судинних (СС) захворювань, тоді як його зниження демонструє суттєві переваги у запобіганні розвитку інсультів, серцевої недостатності (СН) та ішемічної хвороби серця. У клінічних настановах наголошується на важливості точного вимірювання АТ для прийняття рішень щодо діагностики та лікування. Важливі аспекти моніторування АТ та ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у межах науково-практичної конференції з міжнародною участю «Європейські стратегії сучасної медицини» (4-6 грудня 2020 року) розглянули завідувач кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н. Михайло Степанович Сороківський (М.С.) та доцентка кафедри, к. мед. н. Уляна Петрівна Черняга-Ройко (У. Ч.-Р.).

Правильна діагностика — запорука успішного лікування

М.С.: АГ — основна причина інвалідності та смерті у світі. Зокрема, в осіб із систолічним артеріальним тиском (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. майже на 70% підвищений ризик інвалідизації або летальних випадків порівняно з пацієнтами, в яких САТ < 140 мм рт. ст. (Williams et al., 2018). Також АГ тісно корелює з виникненням фібриляції передсердь (ФП), когнітивних розладів, деменції тощо (ESC, 2015).

Основними завданнями клініциста у веденні пацієнта з АГ є:

- підтвердження/виключення наявності АГ «білого халата», маскованої або неконтрольованої АГ;

- з'ясування причини АГ;
- оцінка СС-ризик, виявлення органів-мішеней та супутніх захворювань;
- адекватне призначення терапії та оцінка її ефективності;
- сприяння підвищенню прихильності пацієнта до лікування та модифікації способу життя.

Вимірювання АТ у пацієнта на прийомі в лікаря має здійснюватися після 5 хв сидіння у спокої осцилометричним методом (за допомогою автомату/напівавтомату) на обох руках при першому візиті. Аускультативний чи мануальний метод застосовують в осіб з аритмією. Доцільним є триразове обчислення показників з інтервалом 1-2 хв. У пацієнтів старшого віку, з цукровим діабетом (ЦД) або іншими факторами можливої ортостатичної гіпертензії АТ слід вимірювати через 1 та 3 хв у положенні стоячи.

Примітно, що якщо пацієнта залишити наодинці та попросити виміряти АТ самостійно, САТ може бути на 5-15 мм рт. ст. нижчий, ніж у присутності лікаря. Вочевидь, цей підхід можна застосовувати при підозрі на АГ «білого халата».

Домашнє вимірювання АТ має здійснюватися перевіреним та сертифікованим апаратом (автоматом або напівавтоматом із належним чином підібраним розміром манжетки) протягом щонайменше 3 днів (бажано 6-7 днів) перед візитом до лікаря двічі на добу (зранку та ввечері). Вимірювання слід проводити після 5 хв сидіння у спокої, двічі з інтервалом 1-2 хв, спина і рука мають спиратися на спинку крісла та стіл відповідно. Водночас заборонені методи визначення АТ без використання манжети на плечі. Отримані значення АТ та частоти серцевих скорочень необхідно обов'язково занотувати, при цьому заохочується застосування відповідних додатків на смартфонах.

Зазвичай домашнє вимірювання АТ інформативніше порівняно з офісним, має більшу відповідність з ураженням органів-мішеней (зокрема, гіпертрофією лівого шлуночка), є надійнішим предиктором СС-захворюваності та смертності, дисциплінує пацієнта щодо приймання ліків та може бути додатковим засобом соціальної адаптації (після перенесеної тяжкої хвороби, коли він не може вимірювати АТ самостійно).

Добове моніторування АТ (ДМАТ) — корисний та важливий метод, часто недооцінений сімейними лікарями та кардіологами. Показаннями для його проведення є:

- підозра на наявність офісної АГ, розв'язання питання про початок терапії;
- пограничні рівні АГ;
- нейроциркуляторна дистонія;
- підозра на масковану, приховану, неконтрольовану АГ;
- наявність симптомів, що можуть бути пов'язані з гіпотензією;
- підозра на розвиток синдрому нічного апное;
- АГ, нефропатія у вагітних;
- резистентна АГ;
- необхідність оцінити ефективність медикаментозної терапії.

Обмеженням для використання ДМАТ є порушення серцевого ритму, як-то ФП, часта екстрасистоія (400/год або 7-8/хв), порушення провідності (атріовентрикулярна блокада з нерегулярним проведенням на шлуночки), психічні розлади, коагулопатії та васкуліти різної етіології, тромбозитопенії, тромбозитопатії в період загострення, ожиріння (III-IV стадія), захворювання шкіри, дерматити на плечі, травми плеча, хвороби судин верхніх кінцівок, САТ > 200 мм рт. ст.

Методика ДМАТ у клінічній практиці передбачає вимірювання із 15-хвилинними інтервалами впродовж дня і кожні 30 хв протягом ночі. При цьому не менш ніж 70% вимірів АТ під час денного та нічного періодів мають бути задовільними.

Інтерпретація показників добового моніторування АТ

У. Ч.-Р.: Зазвичай оцінюють показники ДМАТ, як-от середній рівень АТ, індекси навантаження тиском, циркадні коливання, варіабельність та ранковий підйом АТ. Зокрема, значення АТ мають бути такими (Unger et al., 2020):

- 24-годинний САТ/ДАТ $\geq 130/\geq 80$ мм рт. ст.;
- нічний САТ/ДАТ $\geq 120/\geq 70$ мм рт. ст.;
- денний САТ/ДАТ $\geq 135/\geq 85$ мм рт. ст.;
- офісний САТ/ДАТ $\leq 140/\geq 90$ мм рт. ст.

Індекси навантаження тиском — кількісна оцінка тривалості підйому АТ упродовж доби, тобто відсоток вимірів, які перевищують верхню межу норми серед усіх значень упродовж доби (у нормі зазначений показник становить 25%, тоді як перевищення вказує на гірший прогноз).

Циркадні коливання демонструє добовий індекс АТ — виражене у відсотках зниження АТ у пасивний період доби (під час нічного відпочинку) порівняно із активною фазою. У нічний період значення САТ і ДАТ у нормі мають знижуватися в межах 10-20% (категорія пацієнтів *dipper*). САТ та ДАТ можуть взагалі не знижуватися вночі або ж до 10% (*non-dipper*), тоді як від'ємні значення (*night peaker*) заслуговують на особливу увагу — найчастіше йдеться про хворих на симптоматичну АГ. Дуже різке зниження АТ у нічні години — понад 20% (*hyper dipper*), найчастіше пов'язане з ятрогенією. При цьому варто пам'ятати, що таке падіння АТ може призводити до гіперперфузії життєво важливих органів.

Варіабельність АТ — стандартне відхилення від середньої величини за активний та пасивний період доби. Вважають, що варіабельність САТ і ДАТ не повинна перевищувати 15-14 мм та 14-12 мм рт. ст. відповідно (день/ніч). Пацієнта відносять до групи підвищеної варіабельності при перевищенні хоча б одного з чотирьох критичних значень.

Швидкість ранкового підйому АТ — швидкість наростання САТ та ДАТ у перші 2-4 год після пробудження. У нормі САТ не має підніматися більш ніж на 10 мм рт. ст./год, ДАТ — на 6 мм рт. ст./год.

Таким чином, на несприятливий прогноз вказують різко виражений ранковий підйом АТ, відсутність зниження або ж падіння АТ (особливо в осіб з атеросклерозом) у нічні години, високі середні показники АТ (особливо у пасивному періоді доби), висока варіабельність АТ.

Повторне моніторування АТ проводять у таких ситуаціях (Parati et al., 2014):

- для оцінки показників АТ при резистентній АГ;
- при пошкодженні органів-мішеней на тлі лікування;
- за наявності коморбідності та обтяженого сімейного анамнезу;
- через 3-6 місяців після підтвердженої нічної, маскованої АГ чи АГ «білого халата»;
- для оцінки оптимальної терапії в пацієнтів групи дуже високого СС-ризик.

Діагностика та лікування АГ відповідно до міжнародних рекомендацій

У. Ч.-Р.: Зазвичай для підтвердження діагнозу АГ потрібні 2-3 офісні візити з інтервалом 1-4 тижні (залежно від рівня АТ). Діагноз може бути встановлений за один візит, якщо показник АТ становить $\geq 180/110$ мм рт. ст., а також наявна СС-патологія.

За рекомендаціями Міжнародного товариства гіпертензії (ISH, 2020), стратегія початку фармакотерапії після підтвердженого діагнозу АГ полягає у модифікації способу життя незалежно від ступеня АГ. Крім того, якщо АГ 2-го ступеня (АТ $> 160/100$ мм рт. ст.), негайно слід ініціювати медикаментозне лікування у всіх хворих. При АГ 1-го ступеня (АТ 140-159/90-99 мм рт. ст.) насамперед важливо розпочати терапію у пацієнтів групи високого ризику або осіб з ураженням органів-мішеней, а також СС-патологією, хронічною хворобою нирок, ЦД. Якщо пацієнт не має перелічених факторів, потрібно запровадити корекцію способу життя на 3-6 місяців та оцінити її ефективність. Якщо модифікація способу життя не приносить результатів, то й у хворих із низьким СС-ризиком потрібно розпочинати медикаментозне антигіпертензивне лікування.

Як, зокрема, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH, 2018), терапія монопрепаратами показана тільки окремим категоріям пацієнтів (з АГ 1-го ступеня, що не мають супутніх факторів ризику, у віці 80 років, астенічним хворим). У всіх інших випадках в оновленій настанові, як і раніше, запропоновано ініціацію терапії фіксованими подвійними комбінаціями. Але призначення сартану чи інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) з діуретиком є доцільним у пацієнтів, які перенесли інсульт, хворих похилого віку чи з наявною СН, а також у разі непереносимості блокаторів кальцієвих каналів (ББК) (Unger et al., 2020).

Отже, на першому кроці рекомендоване призначення іАПФ або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) + дигідропіридинового ББК (дББК) у неповних дозах, на другому — підвищення зазначеної комбінації до повних доз, на третьому кроці — застосування потрібної комбінації: іАПФ або БРА + дББК + тіазидоподібний діуретик. На четвертому кроці за умов резистентної АГ до потрібної комбінації додають спіронолактон або інший діуретик, або α -/ β -блокатор. Останні слід розглядати на будь-якому етапі лікування за наявності показань для їхнього застосування: ішемічної хвороби серця, хронічної СН, після інфаркту міокарда, ФП, вагітним жінкам або тим, хто планує вагітність.



М.С. Сороківський



У.П. Черняга-Ройко

У пошуках оптимальної антигіпертензивної терапії

У. Ч.-Р.: У переважній більшості досліджень вплив антигіпертензивних препаратів оцінюють саме за даними ДМАТ. Порівняння ефективності 50 мг лозартану, 80 мг валсартану, 5 мг амлодіпіну та 80 мг телмісартану впродовж 24 год (за даними ДМАТ) показало, що телмісартан має суттєві переваги, зокрема, найбільш виражену дію щодо контролю добового САТ і ДАТ (Neutel, Smith, 2003).

Афінність телмісартану щодо ангіотензинових рецепторів І типу є значно вищою порівняно з іншими сартанами, що й визначає його основні переваги — стабільне зниження АТ протягом доби, захист органів-мішеней та мінімальний ризик взаємодії з іншими ліками.

Телпрес (телмісартан у дозах 40, 80 мг) компанії «Ксантіс Фарма» демонструє поступову антигіпертензивну активність протягом 3 год, максимальне зниження АТ виявляється через 4-8 тижнів від початку лікування та підтримується при довготривалій терапії. Препарат можна застосовувати у пацієнтів із порушенням вуглеводного та ліпідного обміну та патологією нирок.

У дослідженні SMOOTH вивчали комбінацію телмісартану й гідрохлортiazиду (ГХТ) порівняно з комбінацією валсартану та ГХТ у пацієнтів з АГ, що страждали на ожиріння та ЦД 2-го типу. Було показано, що комбінація телмісартану із ГХТ забезпечувала більш значущий рівень зниження АТ порівняно з валсартаном/ГХТ протягом 24 год, особливо в небезпечний ранковий час (Sharma et al., 2007).

Препарат **Телпрес Плюс** (телмісартан у дозах 40, 80 мг + ГХТ по 12,5, 25 мг) забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект та може бути застосований на певному етапі терапії відповідно до чинних рекомендацій.

Що стосується додаткових можливостей ведення окремих пацієнтів, зокрема, якщо покровока терапія не сприяє належному результату, тобто утримуються високі показники АТ, потрібно використовувати альтернативу: клонідин, еплеренон, доксазозин або інші β -блокатори (Unger et al., 2020). Коли не вдається досягти контролю АТ усіма переліченими засобами, доцільно застосовувати препарат із центральним механізмом дії — моксонідин.

М.С.: Моксонідин — селективний агоніст імідазолінових рецепторів, який знижує активність симпатичної нервової системи за рахунок впливу на центральні імідазолінові рецептори, реніну плазми, зменшує концентрацію адреналіну, норадреналіну в крові у спокої та при фізичних навантаженнях, а також передсердного натрійуретичного пептиду при фізичному навантаженні.

Моксонідин (**Моксонідин Ксантіс**) чинить органопротективну дію — зменшує мікроальбінурію, гальмує розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та покращує діастолічну функцію. Препарат у дозі 0,4 мг/добу сприяє ефективному зниженню АТ у хворих із недостатнім контролем АГ, зокрема осіб із метаболічним синдромом та ожирінням (Sharma et al., 2004). Додавання моксонідину дозволяє додатково знизити САТ на 23 мм рт. ст., ДАТ — майже на 13 мм рт. ст. Включення моксонідину до комбінованої антигіпертензивної терапії забезпечує досягнення цільового рівня АТ у більшості пацієнтів з АГ 2-го ступеня (Fenton et al., 2006).

У. Ч.-Р.: Вельми актуальним питанням сьогодні є можливість застосування іАПФ та БРА у пацієнтів із коронавірусною інфекцією. Із цього приводу варто зауважити, що, за результатами клінічного дослідження (n=1352), відміна сартанів чи продовження терапії не впливало на виживаність пацієнтів, інфікованих SARS-CoV2 (Lopes, 2020).

Отже, незалежно від того, чи перебуває хворий на COVID-19 на самоізоляції, чи знаходиться у клініці — відмінати іАПФ або сартан немає потреби.

Підготувала **Олександра Демецька**

Ішемічна хвороба серця та алкоголь: дві сторони однієї медалі

Початок у попередньому номері

ІХС і алкоголь

Проведені огляди, метааналізи, дослідження показали дозозалежну асоціацію споживання алкоголю з ІХС [21, 22, 106, 108]. Проте це питання все ще обговорюється, оскільки наявні дані суперечливі [76]. Зв'язок між середнім споживанням алкоголю та ІХС зазвичай описують як U- чи J-подібні криві [4, 21, 22, 33, 57, 106, 108]. Починаючи з Kaiser Permanente study (1974 р.), значна кількість досліджень «випадок/контроль», обсерваційних, епідеміологічних, когортних показали захисний характер асоціації низького/помірного споживання алкоголю на ІХС [4, 22, 56, 57, 75, 106, 108, 109, 124]. Вживання алкоголю у помірних дозах (10-30 г на добу) знижує ризик захворюваності, ускладнень та смертності від ІХС [4, 17, 23, 106, 109].

При проведенні метааналізу 29 досліджень в осіб, що вживали алкоголь, порівняно з абстинентами не спостерігали підвищеної імовірності виникнення ІХС: об'єднаний скорегований ВР розвитку ІХС становив 0,71 (0,66-0,77). При аналізі 31 дослідження об'єднаний скорегований ВР смертності від ІХС складав 0,75 (0,68-0,81). Окрім того, аналіз «відповідь/доза» показав, що найнижчий ризик смертності через ІХС припадав на 1-2 дози алкоголю на день, інсульт — менш ніж 1 дозу на день [108]. За результатами роботи R.A. Kloner et al., найменшу ймовірність смерті від ІХС відзначено при вживанні 0,5-2 дози алкоголю на день [57].

Необхідно зазначити, що помірне вживання алкоголю є причиною «французького парадоксу» (низький рівень захворюваності на ІХС та смертності у Франції, де населення вживає червоне вино) [32, 109]. Було виявлено, що у Франції поширеність ІХС нижча, ніж в інших європейських країнах, хоча кількість насиченого жиру в раціоні харчування суттєво не різнилася [32]. Це також показали дані the Lyon Study, за якими середземноморська дієта, що включає вживання червоного вина, знижує частоту нових коронарних подій приблизно на 70% [63].

Автори дослідження за участю 40 здорових добровольців (the European project FAIR CT 973261 «Wine & Cardiovascular Disease») мали на меті вивчити вплив поліфенольних екстрактів червоного вина (ПЕЧВ) на основні компоненти патофізіології атеросклерозу та тромбозу, а саме судинний тонус, гемостатичну систему, окислювальні процеси та розвиток атеросклеротичної бляшки. Результати продемонстрували, що ПЕЧВ можуть покращувати функцію судин, головним чином за допомогою механізмів, які опосередковуються оксидом азоту, а також за рахунок впливу на гемостаз та запобігання окислювальним процесам, що беруть участь у прогресуванні ураження судин і модуляції ранніх подій атеросклерозу.

На додаток, виявлено підвищення рівня ХС ЛПВЩ та зменшення окислення ЛПНЩ після вживання червоного вина (30 г протягом чотирьох тижнів) порівняно з такою ж кількістю спирту. У метааналізі епідеміологічних досліджень був показаний негативний зв'язок щоденного помірного споживання вина з ризиком великих СС-подій [25].

Наведені дані підтверджують результати роботи P.L. DaLuz et al., за якими червоне вино чинить виразніший протекторний ефект, ніж будь-який інший вид алкогольних напоїв [23]. Напевно, це пояснюється наявністю флавоноїдів, які впливають на сироваткові ліпіди, тромбоцити й систему згортання крові, індукують розслаблення судин, пригнічують клітинні реакції, пов'язані з атеросклерозом та запаленням, такі як експресія молекул судинної адгезії на ендотеліальних клітинах і вивільнення цитокінів із поліморфноядерних лейкоцитів [19, 23, 26, 45]. Окрім того, вживання вина, але не міцних алкогольних напоїв та пива позитивно й незалежно асоційоване з вартісністю серцевого ритму в жінок з ІХС [50].

У роботі M. Roerecke та J. Rehm проведений аналіз залежності між середнім споживанням алкоголю та ризиком ІХС порівняно з абстинентами. Щодо смертності від ІХС (рис. 1А), у чоловіків виявлено статистично значиму кардіопротекторну асоціацію для трьох доз алкоголю (ВР 0,78; 95% ДІ 0,63-0,97) із найнижчою точкою кривої (найменший ризик) при вживанні 31 г/добу,

а точку реверсії (відсутність статистичних даних щодо кардіопротективного ефекту) відзначено при споживанні 63 г/добу. Що стосується захворюваності на ІХС у чоловіків (рис. 1Б), крива спадіння вирівнюється лише для стратифікованих оцінок із найнижчою точкою кривої за приймання алкоголю 69 г/добу.

У жінок спостерігали крутішу J-подібну криву зв'язку вживання алкоголю із захворюваністю та смертю від ІХС (рис. 1В, 1Г). Було виявлено статистично значущу асоціацію захворюваності на ІХС у разі приймання двох доз та летальних випадків через ІХС — однієї дози на день. Найнижчі точки кривої (11 і 14 г/добу відповідно) та реверсії були значно нижчими як для захворюваності, так і смертності від ІХС у жінок порівняно з чоловіками. До того ж у представників обох статей неоднорідність була істотною і статистично значущою у більшості моделей з I^2 від 46 до 59%.

Однак автори зазначають, що ці рівні алкоголю несприятливо пов'язані з багатьма наслідками інших захворювань. Кардіопротекторний зв'язок між вживанням алкоголю та ІХС не може бути передбачений у всіх, хто п'є, навіть при низькому рівні споживання. Потрібно більше доказів щодо загального співвідношення користі й ризику середнього споживання алкоголю стосовно ІХС та інших патологій, щоб інформувати широкую громадськість і лікарів про безпечний або низький рівень пиття [106].

Результати випробування J.K. Pai et al. продемонстрували, що помірне споживання алкоголю обернено пов'язане із загальною та серцево-судинною смертністю у чоловіків, які перенесли перший ІМ. При аналізі у підгрупах таке вживання алкоголю обернено асоціювалося з летальними випадками серед чоловіків з ІМ (але не з ураженням передньої стінки ЛШ) та незначно зменшеною систолічною

функцією ЛШ [84]. За даними K.J. Mukamal et al., приймання алкоголю щонайменше від 3 до 4 днів на тиждень корелює з нижчим ризиком ІМ у жінок та чоловіків, що, ймовірно, пов'язано із впливом алкоголю на ХС ЛПВЩ, фібриноген та глікований гемоглобін [77].

Окрім того, у хворих на ЦД, які перенесли неускладнений ІМ, при споживанні червоного вина (4 унції) протягом 12 місяців відзначали зменшення оксидантного стресу та вмісту прозапальних цитокінів, а також покращення роботи серця після ІМ. Також показане підвищення рівня нітротирозину (маркера оксидативного стресу), фактора некрозу пухлини- α , ІЛ-6, ІЛ-18 та С-реактивного білка у контрольній групі порівняно із хворими, які вживали червоне вино (усі $p < 0,01$) [66].

Цей сприятливий ефект алкоголю зникає при застосуванні вищих доз, що підтверджують результати випробування, проведеного у Швейцарії. Під час спостереження 10-річний ризик ІХС підвищився з $4,31 \pm 0,10\%$ у абстинентів до $4,90 \pm 0,37\%$ в осіб, що вживали алкоголь у дуже високих дозах (≥ 35 доз на тиждень) [33]. Аналіз даних 54 епідеміологічних досліджень показав, що серед осіб, які приймали алкоголь раніше, спостерігали вищу ймовірність смертності від ІХС у жінок (об'єднаний ВР 1,54; 95% ДІ 1,17-2,03) та чоловіків (об'єднаний ВР 1,25; 95% ДІ 1,15-1,36) порівняно з тими, хто його ніколи не вживав [105].

На відміну від осіб, що тривало вживають алкоголь у значних дозах, у хворих на розлади, асоційовані з алкоголем, виявлено чітку несприятливу асоціацію зі зростанням смертності від ІХС на 62% порівняно із загальною популяцією серед чоловіків (ВР 1,62; 95% ДІ 1,34-1,95; $I^2 = 81\%$) і вдвічі вищий ризик серед жінок (ВР 2,09; 95% ДІ 1,28-3,41; $I^2 = 67\%$) [103]. Окрім того, відзначено, що приймання алкоголю у значних дозах спричиняє ріст поширеності ІХС [5]. До того ж результати іншого дослідження показали, що при споживанні алкоголю не спостерігали клінічно значущих відмінностей виразності симптомів стенокардії у пацієнтів з ІХС. Ці дані не підтверджують концепції захисної дії приймання алкоголю у низьких дозах при стенокардії [125].

Також у Швеції було проведено дослідження за участю 49 411 призовників віком 18-20 років у період 1969-2004 рр. За даними багатофакторного аналізу, при збільшенні приймання алкоголю спостерігали зростання ризику смерті від усіх причин (ВР 1,42; 95% ДІ 1,10-1,82) у разі споживання дози, що відповідала ≥ 30 г/добу 100% етанолу, і зниження ризику нефатального ІМ (ВР 0,37; 95% ДІ 0,15-0,90) при вживанні 60 г/добу 100% етанолу, чого не було зафіксовано щодо фатального ІМ [107].

За результатами метааналізу (рис. 2) 28 когортних досліджень виявлено, що ймовірність розвитку ІХС була мінімальною при споживанні алкоголю від 0 до 20 г/добу (ВР 0,80; 95% ДІ 0,78-0,83), захисний ефект зберігався за приймання 72 г/добу (ВР 0,96; 95% ДІ 0,92-1,00). Підвищення ризику відзначали при вживанні алкоголю > 89 г/добу (ВР 1,05; 95% ДІ 1,00-1,11), а за 100 г/добу ВР ІХС становив 1,13 (95% ДІ 1,06-1,21). Нижчі захисні та шкідливі ефекти виявлені у жінок та чоловіків, які проживали у країнах, що не входять до Середземноморського регіону, та в дослідженнях із фатальними подіями. До того ж отримані докази упередженості висновків щодо помірного приймання алкоголю та неоднозначності оцінок при більшому його споживанні. Автори застерігають, що потрібна обережність при наданні рекомендацій щодо вживання алкоголю [21, 22].

Наявність J-подібної кривої зв'язку алкоголю та ІХС у країнах з усталеною ринковою економікою підтверджують результати роботи J. Rehm et al. Так, особи, що вживали алкоголь у низькій/помірній кількості, мали меншу ймовірність розвитку ІХС, ніж абстиненти, а найвищий ризик спостерігали при тяжкому питті. Ця залежність між середнім обсягом приймання алкоголю та ІХС змінюється залежно від патерну вживання. Тяжкі випадки пиття, а також споживання алкоголю поза їжею пов'язані з підвищеним ризиком ІХС незалежно від кількості випитого [98].

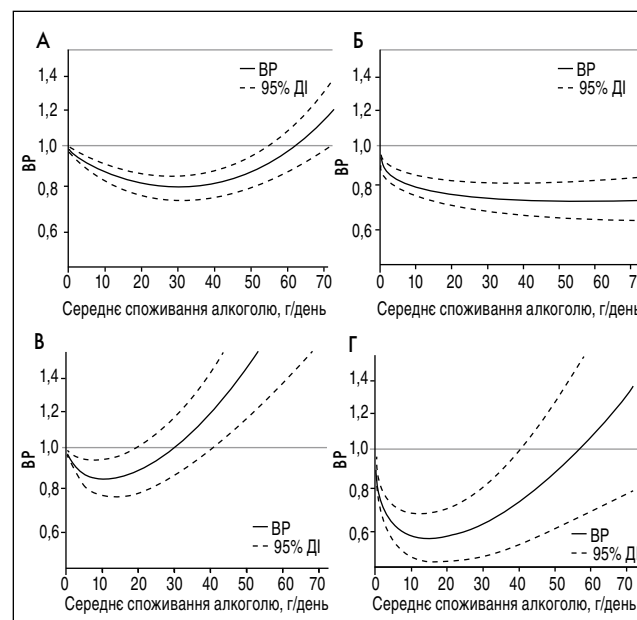


Рис. 1. А) ВР і 95% ДІ смертності від ІХС у чоловіків (крива ризику має J-подібну криву); Б) ВР і 95% ДІ захворюваності на ІХС у чоловіків (із найнижчою точкою кривої при вживанні 69 г/добу алкоголю); В) ВР і 95% ДІ смертності від ІХС у жінок; Г) ВР і 95% ДІ захворюваності на ІХС у жінок

Примітка: Адаптовано за M. Roerecke та J. Rehm [106].

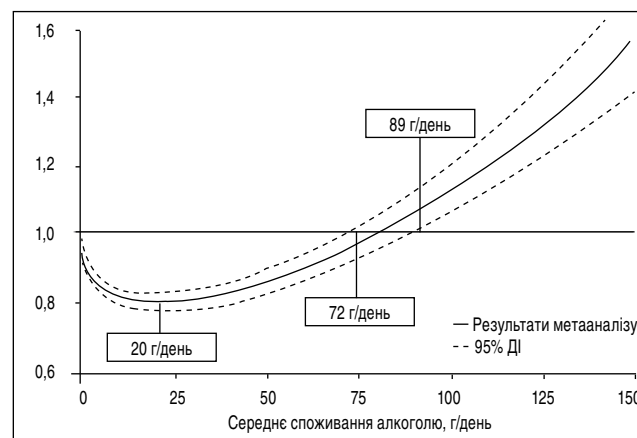


Рис. 2. Взаємозв'язок доза/реакція між вживанням алкоголю та ризиком ІХС

Примітка: Адаптовано за G. Corrao et al. [22].

Вид напою не мав особливого впливу, хоча є деякі свідчення того, що низьке/помірне вживання червоного вина є більш сприятливим, ніж інших типів алкоголю, що пояснюється його поліфенольними складовими [5, 98, 119]. Однак в інших дослідженнях виявлено, що зв'язок між прийманням алкоголю у помірних дозах та зниження ризику нефатального ІМ не залежать від типу алкогольного напою [111].

Метааналіз М. Roercke et al. полягав у вивченні доказів для визначення взаємозв'язку між вживанням алкоголю та ІХС із фокусом на референтній групі (використання довічних абстинентів) [101]. При цьому на непоточних абстинентах (тобто споживання алкоголю в минулому, а не натеper) як референтній групі через ефект «sick-quitter» (концепція, яку запропонували А. Shaper et al. для пояснення підвищеного ризику ССЗ при включенні у контрольну групу поточних абстинентів) акценту не було [115]. Крім того, дослідники аналізували вплив патерну пиття (зокрема, епізодичне вживання алкоголю у значних дозах серед тих, хто приймає його у помірних) та декількох інших ФР ІХС, як-от вік, куріння, фізичне навантаження та індекс маси тіла, що можуть впливати на оцінку ефекту алкоголю [104]. При середньому споживанні алкоголю (<30 г/добу) відносно абстинентів зв'язок мав J-подібну форму, за винятком групи курців. У жінок відзначали дещо сильніші сприятливі асоціації, але швидше підвищення шкідливого впливу при нижчих рівнях середнього вживання алкоголю порівняно з чоловіками. Особи з розладами, пов'язаними з алкоголем, мали підвищений ризик ІХС (у 1,5-2 рази) [101].

Хоча за даними деяких метааналізів виявлено захисну асоціацію навіть для хронічних споживачів алкоголю у тяжких дозах (загальне споживання в середньому ≥ 60 г/добу чистого алкоголю), ці результати потрібно трактувати обережно, оскільки референтна група має вирішальне значення [22, 108]. Асоціація алкоголю та ІХС сприятлива серед осіб, які хронічно вживали його у великих дозах лише тоді, коли референтну групу становили нинішні абстиненти (тобто довічні та ті, хто вживав у минулому). Наприклад, Р.Е. Ronksley et al. повідомили, що об'єднаний ВР захворюваності на ІХС дорівнював 0,76 (95% ДІ 0,52-1,09), а ВР смертності від ІХС серед осіб, які тривало споживали алкоголь у дозі ≥ 60 г/добу, становив 0,75 (95% ДІ 0,63-0,89) порівняно з поточними абстинентами [108].

Перехресні дослідження та дослідження «випадок/контроль» були присвячені зв'язку між прийманням алкоголю та ризиком ІМ або великих коронарних подій [36, 37, 62, 68, 72, 112]. Результати метааналізу, проведеного Е. Mostofsky et al., показали негайне підвищення СС-ризiku, який знижувався протягом 24 год після вживання алкоголю. Також мав місце навіть протекторний ефект при ІМ і геморагічному інсульті: зниження ВР на 30% при вживанні ~2-4 дози алкоголю та ішемічного інсульту протягом одного тижня (при споживанні ~6 доз – зниження ризику на 19%). І навпаки, тяжке вживання алкоголю асоційоване з високим СС-ризиком наступного дня (ВР 1,3-2,3 при споживанні ~6-9 доз) і тижня (ВР 2,25-6,2 у разі приймання ~19-30 доз) [73].

В іншому дослідженні Е. Mostofsky et al. вивчали кореляцію між алкоголем та ймовірністю розвитку ІМ залежно від часу приймання і типу алкогольного напою. Протягом 1 год після вживання алкоголю спостерігали негайне підвищення ризику ІМ (ВР 1,72; 95% ДІ 1,37-2,16) порівняно з особами, які не приймали його у цей час. Окрім того, відзначений сильніший зв'язок для лікеру, ніж пива чи вина. Протягом 24 год після споживання алкоголю відзначали зниження ризику ІМ на 14% (ВР 0,86; 95% ДІ 0,79-0,95) порівняно з особами, які в цей період його не приймали. Захисна асоціація була очевидною для пива та вина, але не лікеру [72]. Необхідно зауважити, що наявні дані про високий ризик раптової серцевої смерті протягом 2 год після вживання алкоголю в осіб, які мають ФР ІХС (ВР 3,00; 95% ДІ 1,61-5,68) [113].

Імовірні пояснення різниці в результатах зазначених досліджень можуть включати відмінності у характеристиках респондентів (вік, стать, професія, супутні захворювання), дизайні дослідження (з точки зору вибору різних випадків ІМ, контрольної групи), наявності коморбідної патології тощо [47]. Такої ж думки інші автори, які вважають, що форма кривої ризику залежить щонайменше від статі та наслідків ІХС (захворюваність vs смертність). Висновки сприятливого ефекту підкріплені значною кількістю короткотермінових експериментальних досліджень впливу споживання алкоголю на декілька сурогатних біомаркерів ІХС залежно від дози, включно з поліпшенням ліпідного профілю, пригніченням активації тромбоцитів, зниженням рівня фібриногену та протизапальною дією [13, 99].

Окрім того, у більшості досліджень щодо аналізу зв'язку споживання алкоголю та ІХС використовували поточних абстинентів як контрольну групу. Таким чином, не було розрізнення між довічними абстинентами та тими, хто вживав алкоголь в минулому (ефект «sick-quitter»), внаслідок чого група непитущих може здаватися менш здоровою, ніж населення загалом [115]. Проте є дані, що навіть при їхньому вилученні з контрольної групи захисний ефект лишився [101]. До того ж довічні абстиненти у країнах із високим рівнем доходу, в яких проводять більшість досліджень, часто є специфічною меншиною групою, яка може відрізнятися від тих, хто вживають алкоголь більшою мірою, ніж просто пиття у минулому (наприклад, за соціально-економічним статусом, релігією, харчовими звичками).

На додачу, теоретично довічне утримання від алкоголю є чіткою концепцією, однак це важко оцінити в епідеміологічних дослідженнях. У національно-репрезентативному опитуванні, проведеному в США, 53% осіб, які заявляли, що довічно утримувалися від приймання алкоголю, насправді вказували про його вживання за кілька років до цього, і деякі з таких випадків не були незначними [96].

Вплив схеми вживання алкоголю

Алкоголь можна вживати різними схемами, що може впливати на відмінності результатів дослідження. Адже епізодичне вживання алкоголю здатне змінити взаємозв'язок середнього обсягу споживання алкоголю та ризику ІХС [69, 93]. В австралійській частині проекту MONICA Р. McElduff та А. Dobson при вивченні ймовірності розвитку ІМ першими представили стратифіковану матрицю ризику за кількістю споживання алкоголю у дні пиття та частотою таких днів [68]. Із того часу в інших дослідженнях з аналогічною деталізацією вивчали кореляцію алкоголю з ІХС, що дозволило більш систематично аналізувати вплив моделей пиття [104].

Вплив на ІМ тяжких епізодів пиття є несприятливим [101, 129]. Так, результати метааналізу показали, що особи із середнім споживанням алкоголю <30 г/добу та відсутністю епізодичного тяжкого вживання мали найнижчий ризик ІХС (ВР 0,64; 95% ДІ 0,53-0,71), а при епізодичному та хронічному – не спостерігали сприятливого впливу на ІХС (рис. 3) [101].

Згідно з аналізом 4718 подій ІХС (захворюваність і смертність) у межах 14 досліджень, на відміну від кардіопротекторного ефекту при помірному регулярному споживанні алкоголю, виявлено несприятливий вплив нерегулярних випадків пиття у значних дозах (>60 г чистого алкоголю або ≥ 5 доз щонайменше щомісяця) на ризик ІХС навіть у тих, хто приймав алкоголь у середньому в помірній кількості. Об'єднаний ВР ІХС нерегулярного вживання алкоголю порівняно із регулярним помірним питтям становив 1,45 (95% ДІ 1,24-1,70), причому відзначено значну гетерогенність між дослідженнями ($I^2=53,9\%$). Автори дійшли висновку, що кардіопротекторний ефект від помірної споживання алкоголю зникає, коли вживання від легкого до помірного змішується з нерегулярними випадками його приймання у тяжких дозах [104].

Ці епідеміологічні результати узгоджуються з висновками досліджень, які на основі впливу алкоголю на ліпіди та згортання крові також передбачають сприятливий ефект регулярного помірного пиття, але шкідливий вплив нерегулярного його вживання у великих дозах [93, 98]. Епізодичне чи хронічне споживання алкоголю у тяжких дозах пов'язане з негативними наслідками для ССС, зокрема щодо ризику ІМ, переважно шляхом впливу на АТ (гостре підвищення АТ або АГ), пошкодження кардіоміоцитів, підвищення чутливості до катехоламінів, спазму коронарних судин, пошкодження ендотелію [11, 69, 70]. На додаток, таке вживання алкоголю асоційоване з розвитком безболівової

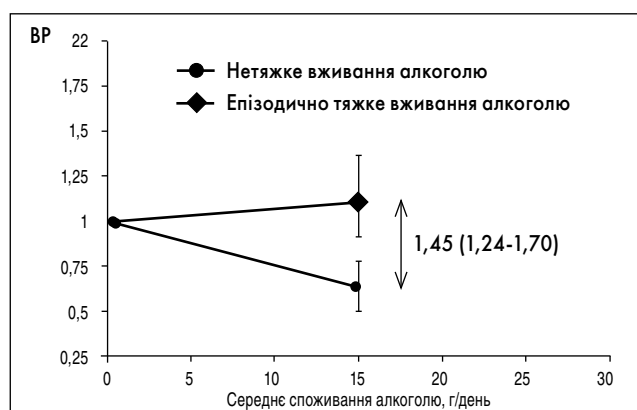


Рис. 3. Захворюваність на ІХС залежно від патерну пиття алкоголю при середньому споживанні алкоголю менш ніж 30 г/добу порівняно з абстинентами

Примітка: Адаптовано за М. Roercke et al. [101].

ішемії міокарда та посиленням стенокардії у пацієнтів з ІХС, несприятливими змінами балансу фібринолітичних факторів і системи згортання крові, активації тромбоцитів (що може призводити до підвищення ризику тромбозу) [93, 120]. Також результатом може бути несприятлива дія на ліпідний профіль, про який повідомлялося в деяких дослідженнях (як-от підвищення рівня ХС ЛПНЩ та відсутність збільшення вмісту ХС ЛПВЩ), хоча дані суперечливі [43, 69, 86]. До того ж при напиванні (чи після цього) і хронічному вживанні алкоголю у великих дозах відзначають порушення метаболізму електролітів, зміни у провідній системі серця, подовження інтервалу QT, зниження порогу фібриляції шлуночків та розвиток порушення ритму серця, зокрема фібриляції передсердь [35, 55, 69, 85, 93].

Доступні дані досліджень, що проведені у країнах, де спосіб життя та звички пити алкоголь помітно різняться – через це захворюваність на ІХС може варіювати. Так, the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) проходило в одному центрі Північної Ірландії (Белфаст) та трьох центрах у Франції (Лілль, Страсбург та Тулуза) за участю 9778 чоловіків віком 50-59 років. Автори мали на меті проаналізувати закономірності споживання алкоголю та їхнє відношення до частоти великих коронарних подій (ІМ, коронарної смерті) й випадків стенокардії. Середнє споживання алкоголю становило 22,1 і 32,8 г/добу в Північній Ірландії та Франції відповідно. Щорічна захворюваність на тяжкі коронарні події на 1000 чоловіко-років була 5,63 (95% ДІ 4,69-6,69) у Північній Ірландії та 2,78 (95% ДІ 2,41-3,20) у Франції.

Після мультиваріантного корегування ФР розвитку ССЗ ВР тяжких коронарних подій в осіб, у котрих відзначали періодичні напивання, склав 1,97 (95% ДІ 1,21-3,22) порівняно з тими, які регулярно приймали алкоголь. Для осіб, які не вживали алкоголь, показник склав 2,03 (95% ДІ 1,41-2,94), а для тих, хто приймав у минулому – 1,57 (95% ДІ 1,11-2,21). ВР великих коронарних подій у Белфасті порівняно із трьома країнами Франції дорівнював 1,76 (95% ДІ 1,37-2,67) до корегування та 1,09 (95% ДІ 0,79-1,50) – після корегування патерну споживання алкоголю та вина. Тільки вживання вина пов'язане з меншою імовірністю розвитку великих коронарних подій незалежно від країни.

Таким чином, регулярне і помірне приймання алкоголю протягом тижня характерне для чоловіків середнього віку у Франції і корелює з низьким ризиком ІХС. Напивання має більшу поширеність у Північній Ірландії та асоційоване з вищим ризиком ІХС [109].

Наслідки вживання алкоголю для здоров'я, як було зазначено вище, залежать як від кількості, так і структури його приймання. Тяжке епізодичне споживання алкоголю, яке визначають як приймання ≥ 4 доз протягом 1-2 год, має шкідливий вплив, навіть якщо випивати значні дози лише 1-2 дні на тиждень, у результаті чого впродовж тижня в середньому споживається алкоголь у дозах, які здатні чинити кардіопротекторний ефект. Серед чоловіків, які регулярно вживають невелику кількість алкоголю (наприклад, 1-2 дози на день, чотири дні на тиждень) знижується СС-ризик, на відміну від вживання такої самої кількості впродовж тижня, але за меншу кількість днів на тиждень [76].

Різниця у величині кореляції між різними типами алкоголю та СС-подіями, найімовірніше, є наслідком відмінностей щодо способу життя, частоти та кількості його споживання, а не різними фізіологічними ефектами конкретного типу напою [13, 76]. Так, випивання значної кількості пива пов'язане з підвищеним ризиком смерті у чоловіків (Куопіо, Фінляндія), в яких звичайна доза пива становила ≥ 6 пляшок за один раз. Після корегування за віком та загального споживання алкоголю ВР загальної смертності становив 3,01 (95% ДІ 1,54-5,90), фатального ІМ – 6,50 (95% ДІ 2,05-20,61) порівняно з чоловіками, які зазвичай споживали <3 пляшок пива [51].

Результати іншого дослідження показали, що напивання підвищує ВР ІМ більш ніж удвічі (скореговане ВШ 2,2; 95% ДІ 1,2-4,2), що узгоджується з деякими попередніми роботами [36, 53, 61, 66, 89, 130]. Так, випробування, проведене в Китаї із залученням 64597 осіб показало, що споживання алкоголю приводить до зменшення ймовірності ІХС [9]. Однак захисний ефект від помірного вживання алкоголю на ризик розвитку ІМ втрачається, коли його приймання характеризується епізодами пиття у великій кількості [72, 109].

Частота вживання алкоголю та його кількість важливі при оцінці ймовірності виникнення великих коронарних подій. Ризик їхнього розвитку був найнижчим у чоловіків, які вживали 1-4 дози щодня 5-6 днів на тиждень і жінок, які споживали 1-2 дози щодня 5-6 днів на тиждень.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 52

Негайний захисний ефект при споживанні алкоголю виявлений серед тих, хто регулярно вживав 1-2 дози алкоголю протягом 24 год, що передували появі симптомів: ВШ у чоловіків дорівнював 0,74 (95% ДІ 0,51-1,09), у жінок — 0,43 (95% ДІ 0,20-0,95). Проте ризик великих коронарних подій при вживанні чоловіками ≥ 9 , а жінками ≥ 5 доз алкоголю на день за 24 год до появи симптомів зростав і становив 2,26 (95% ДІ 1,06-4,81) у чоловіків порівняно з тими, хто регулярно споживає його без приймання у вказаний період. У жінок при вживанні ≥ 5 доз алкоголю за 24 год ВШ великих коронарних подій був 2,54 (95% ДІ 0,73-8,81) [68].

Дослідження, проведене у Нью-Йорку (США), показало, що частота епізодичної алкогольної інтоксикації принаймні один раз на місяць або більше була пов'язана зі значно підвищеним ризиком нефатального ІМ у жінок віком 35-69 років порівняно з абстинентами (ВШ 2,90; 95% ДІ 1,01-8,29) [28]. До того ж продемонстровано, що в осіб, які пили в минулому, будь-яке епізодичне тяжке напивання асоційоване із вдвічі більшою смертністю від ІХС порівняно з тими, хто вживає алкоголь за відсутності тяжких випадків пиття. Також ці дані стосуються осіб, що приймають алкоголь з епізодами напивання порівняно з тими, що п'ють із середньодобовим споживанням 1-2 доз (але без напивання) [100].

Вплив факторів СС-ризиків на результати досліджень

На результати досліджень може впливати наявність чи відсутність ФР розвитку ІХС, як-от [9, 46, 47, 101]:

- ожиріння (величина індексу маси тіла);
- АГ;
- тютюнокуріння;
- фізична активність;
- ЦД;
- вік;
- стать.

Вплив на ФР, серед яких куріння, АГ, дисліпідемія, неправильне харчування, був об'єктом вивчення з 1950-х рр. у таких дослідженнях, як the Framingham Heart Study та the INTERHEART study [64, 129]. Дані випробування INTERHEART показали, що модифіковані ФР розвитку ІМ, як-то тютюнокуріння, АГ, дисліпідемія (підвищення значень співвідношення Апо-В до Апо-А1), абдомінальне ожиріння, психосоціальні фактори, постійне вживання алкоголю, щоденне споживання фруктів і овочів, регулярна фізична активність, суттєво пов'язані з ІМ ($p < 0,0001$ для всіх ФР та $p = 0,03$ для алкоголю). Дану асоціацію було відзначено у чоловіків та жінок, літніх і молодих людей, а також у всіх регіонах світу. Разом ці дев'ять ФР становили 90% ризиків у чоловіків і 94% — у жінок [129]. Тому вплив на модифіковані ФР є важливим пріоритетом системи охорони здоров'я національного і глобального рівня [19].

Як зазначають M. Roegercke та J. Rehm, хоча виявлено численні зміни ФР розвитку ІХС, їхній вплив на взаємозв'язок алкоголю та ІХС, здається, незначний, за винятком тютюнокуріння [101]. Метою популяційного крос-секційного дослідження K. Poikolainen et al. було вивчення меншої імовірності ІХС при низькому споживанні алкоголю порівняно з тими, хто його не вживав, та впливу на ФР ІХС. В осіб, що не приймали алкоголь, частіше відзначали нижчі індекси маси тіла, фізичну активність у вільний час. Навпаки, куріння, порушення сну, тривожність, дисбаланс затрачених зусиль і досягнення результату спостерігали рідше в осіб, які не вживали алкоголь, ніж серед тих, хто пив його у низьких дозах [92].

Відомо, що на кореляцію між споживанням алкоголю і ризиком ІХС впливає вік. Молодші особи можуть бути більш схильними до напивання, ніж у похилому віці, що потенційно підвищує ризик розвитку ІХС [77, 91]. До того ж результати вищезгаданого дослідження CARDIA не вказували на захисний вплив алкоголю на коронарну кальцифікацію у молодших людей [91]. У 52 країнах, що були включені у випробування INTERHEART, виявлено, що низьке/помірне споживання алкоголю пов'язане зі значним зниженням частоти ІМ у дорослих незалежно від віку [129]. За даними аналізу восьми когортних досліджень (250 тис. учасників), алкоголь (у дозах 5-29,9 г/добу) асоціювався зі зменшенням імовірності ІХС у всіх вікових групах серед чоловіків; подібні результати отримані і в жінок. Автори зазначають, що цей ефект наявний також у молодшій віковій групі, де низький ризик ІХС і сприятливі наслідки, отримані при помірному вживанні алкоголю, можуть бути мізерно малими порівняно зі збільшенням імовірності, наприклад, дорожньо-транспортних пригод чи раку [46].

Дослідження «випадок/контроль», проведене у Португалії, показало U-подібну криву зв'язку в осіб, які не досягли 45 років, і підвищений ризик серед таких >45 років, хто вживає

алкоголь >60 г/добу [83]. Однак за даними роботи R.D. Abbott et al., в осіб середнього віку, які приймають алкоголь, спостерігається нижчий ризик ІХС, чого не відзначено у похилому віці (>75 років) при порівнянні з непитущими [2].

Докази впливу на зв'язок між алкоголем та ІХС у курців неоднозначні. Одні дослідження повідомляли про обернену залежність, інші — порогову, а деякі — про відсутність чіткого зв'язку [101]. M. Inoue et al. у проведеному мета-аналізі щодо вживання алкоголю і статусу куріння отримали J-подібну криву в тих, хто ніколи не курил, та U-подібну криву — в нинішніх курців [48].

Згідно з даними дослідження, проведеного у Шотландії за участю 5771 фабричних робітників віком 35-64 років, протягом 30 років спостереження померло 53,4% (смерть від усіх причин, ІХС, інсульт, через алкоголь тощо). При порівнянні з чоловіками, які ніколи не курили і не пили алкоголь, ті, хто курил та пив ≥ 15 доз алкоголю на тиждень, мали найвищий рівень смертності (відносна частота — 2,71; 95% ДІ 2,31-3,19). Відносна частота летальних наслідків через ІХС була високою у нинішніх курців, при цьому спостерігався можливий захисний ефект від споживання алкоголю серед тих, які ніколи не курили. Смертність від інсульту зросла як при курінні, так і вживанні алкоголю. Кількість випадків передчасної смерті була особливо великою у курців, які випивали ≥ 15 доз алкоголю, а 25% чоловіків не дожили до 65 років [41].

У дослідженнях показаний сприятливий вплив як фізичного навантаження, так і приймання алкоголю у помірних дозах на ліпіди, запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальну функцію [4, 77, 94, 99]. За даними проспективного когортного дослідження за участю 11 914 датчан віком ≥ 20 років, у осіб обох статей фізична активність була асоційована з нижчим ВР фатальної ІХС і смертністю від усіх причин порівняно з фізично неактивними. Крім того, щотижневе вживання алкоголю було обернено пов'язане з фатальною ІХС і мало U-подібну криву кореляції з летальними випадками від усіх причин. У фізично неактивних спостерігався найвищий показник ВР фатальної ІХС і смертності від усіх причин у межах кожної категорії щотижневого вживання алкоголю. Таким чином, ВР фатальної ІХС і смертності від усіх причин були низькими серед фізично активних людей, які споживали алкоголь у помірних дозах [87].

За даними іншого дослідження, ризик смертності від усіх причин був нижчим при фізичному навантаженні >1 разу на тиждень (ВР 0,51; 95% ДІ 0,26-1,05), зростав серед осіб, які споживали алкоголь у минулому (ВР 3,66; 95% ДІ 1,08-12,47), та тих, хто приймав його у тяжких дозах (ВР 5,26; 95% ДІ 1,46-7,52). Більш значне вживання алкоголю, куріння та несприятливий раціон харчування підвищували ризик ІХС (ВР 2,1; 95% ДІ 1,1-4,0) та смертності від усіх причин (ВР 2,3; 95% ДІ 1,2-4,2) [16].

Гендерні відмінності

Результати дослідження показали, що J-подібна форма асоціації алкоголю та ІХС відрізнялася за статтю та наслідками ІХС. Жінки мали дещо сильніший захисний зв'язок, але у них спостерігали швидший розвиток несприятливого ефекту при нижчих рівнях середнього вживання алкоголю порівняно з чоловіками [106]. Ймовірно причиною є те, що жінки чутливіші, ніж чоловіки до шкідливого впливу алкоголю [30]. Це може бути також пов'язано з відмінностями фармакокінетики алкоголю в організмі [65].

У жінок до менопаузи відзначають нижчу частоту ІХС, мабуть, через те, що естрогени мають протективний ефект. Після менопаузи їхній рівень у жінок різко знижується, а ризик ІХС поступово підвищується, наближаючись до такого, що спостерігається у чоловіків. Результати експериментальних досліджень свідчать про те, що введення естрогенів у початковому періоді їхнього дефіциту здоровим тваринам жіночої статі виявляє протекторну дію на ІХС [3]. Ці дані підтримують гендерні рекомендації щодо алкоголю, які базуються на біологічних, метаболічних та поведінкових відмінностях між чоловіками й жінками. Зв'язок алкоголю та ІХС, який спостерігають у жінок, частково можна пояснити тим, що приймання алкоголю у низьких/помірних дозах підвищує рівень естрогену у жінок у пре- і постменопаузальному періодах, тим самим покращуючи стан ССС.

Варто зауважити, що ВР розвитку ІХС та смерті від ІХС був вищим у жінок, які не вживали алкоголь, ніж серед тих, хто пив у низьких чи помірних кількостях [95]. До того ж дослідження за участю жінок у постменопаузі свідчать, що механізми, які лежать в основі захисного ефекту алкоголю при помірному споживанні на ризик ІХС, можуть включати вплив на ФР ІХС, зокрема, рівень ХС у крові (зниження ХС ЛПНЩ, підвищення ХС ЛПВЩ) [7]. Це підтверджено

даними M.J. Davies et al., які показали, що при вживанні 30 г/добу алкоголю (дві дози на день) виявлено зниження рівня інсуліну натще (на 19,2%, $p = 0,004$), підвищення чутливості до інсуліну (на 7,2%, $p = 0,002$), а також зменшення вмісту ТГ (на 10,3%, $p = 0,001$) [24].

Рекомендації щодо споживання алкоголю

Поради щодо споживання алкоголю мають бути переважно спрямовані на зменшення його вживання [5]. У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) щодо профілактики ССЗ наведено рекомендації стосовно здорового харчування та споживання алкогольних напоїв, яке має бути обмежене двома склянками на день (20 г/добу) для чоловіків і однією (10 г/добу) — для жінок. Також протягом тижня слід дотримуватися безалкогольних днів і уникати напивання. Окрім того, зазначені рекомендації щодо заходів, які направлені на боротьбу зі зловживанням алкоголем, зокрема урядові обмеження та закони, використання ЗМІ, економічні заохочення тощо [89]. Такі ж положення наведені у дієтичних настановах U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture 2015-2020 рр., за якими не рекомендовано особам, що не п'ють, починати вживати алкоголь з будь-якої причини. У разі споживання алкоголю воно має бути помірним — до 1 дози на день для жінок і до 2 доз на день для чоловіків та тільки дорослими [121].

Висновки

Слід відзначити, що за останні десятиліття якості епідеміологічних досліджень значно покращилася [101]. Вивчення середнього вживання алкоголю порівняно з абстинентами показало, що зв'язок його приймання з ризиком ІХС відповідає U- чи J-подібним кривим (сприятливий вплив низького/помірного регулярного споживання на ІХС), який зникає при напиванні чи тяжкому вживанні алкоголю [4, 21, 22, 57, 101, 106]. У жінок спостерігали несприятливу асоціацію алкоголю та ІХС при значно нижчих середніх рівнях алкоголю [101].

Зв'язок між ІХС та типом вживаного напою може бути складнішим і залежати від способу життя, раціону харчування та соціально-економічних факторів. Тому вплив алкоголю не можна просто узагальнити з точки зору загального споживання та переваг певних типів напоїв [123]. Окрім того, використання поточних абстинентів як контрольної групи призводить до систематичної упередженості та помилок висновків [101]. Слід наголосити, що більшість досліджень щодо впливу алкоголю на здоров'я є спостережними, і кореляція не доводить причинно-наслідкового зв'язку [19]. Довгострокові рандомізовані дослідження стосовно впливу алкоголю на захворюваність та смертність від ІХС у широкій популяції відсутні [13].

На даний час визнано, що регулярно вживати алкоголь протягом багатьох років шкідливо майже для кожних тканин організму. Тому вкрай важливою є критична оцінка результатів проведених досліджень як шкідливих, так і захисних наслідків споживання алкоголю на різні органи й системи організму [4]. Необхідно наголосити, що, незважаючи на кардіопротекторні ефекти, отримані при низькому/помірному споживанні алкоголю, ці переваги слід зважувати з потенційною шкодою для людини і враховувати такі питання, як схильність до алкогольної залежності та соціальної шкоди, приймання алкоголю під час вагітності або навіть сімейний анамнез раку [19]. Тож слід бути обережними при оцінюванні ризику й користі будь-якої форми вживання алкоголю на індивідуальному рівні через добре відомий несприятливий вплив на інші захворювання та їхні наслідки, як було сказано вище, такі як травми, рак тощо [97].

Медичні працівники не повинні радити вживати алкоголь через брак даних рандомізованих досліджень і можливість зловживання алкоголем навіть серед осіб, які споживають його рідко [19]. Рекомендації для клініцистів (окрім чітких протипоказань через інші захворювання або приймання ліків) залишаються складними у зв'язку з очевидними одночасно корисними та несприятливими наслідками від низького/помірного споживання алкоголю. Тому вживання алкоголю не слід розглядати як варіант профілактики ІХС. Потрібно якомога менше споживати алкоголь, адже жодне його приймання не є безпечним, а хронічне тяжке пиття та напивання повинні бути виключені [6, 19, 103].

Насамкінець слід зауважити, що будь-який протективний ефект легкого/помірного пиття алкоголю є дуже малим і навряд чи переважить шкідливість алкоголю [20]. Нові дослідження можуть допомогти вдосконалити знання про складний взаємозв'язок між алкоголем та ризиком ІХС [101].

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- Єдиний нікорандил на території України¹
- Антиангінальний препарат з двома механізмами дії²
- Покращує прогноз ІХС³



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). AV-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

Профілактика, діагностика та лікування венозного тромбоемболізму в пацієнтів із COVID-19

Наприкінці грудня 2019 р. було виявлено новий бета-коронавірус – коронавірус-2, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV-2). У березні 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я офіційно оголосила пандемію COVID-19. Згідно з новими даними, тяжка форма коронавірусної інфекції COVID-19 може ускладнитися виразною коагулопатією, що проявляється як мікротромбозом, так і венозним тромбоемболізмом (ВТЕ). Це зумовило нагальну потребу у створенні практичних рекомендацій щодо профілактики, діагностики та лікування ВТЕ у пацієнтів із COVID-19. Група експертів L.K. Moores et al. від Американської колегії спеціалістів із захворювань органів грудної клітки (АССР) на підставі даних доказової медицини, а за їхньої відсутності – консенсусу з використанням модифікованого методу Дельфі розробила відповідний документ. Представляємо до вашої уваги резюме цих рекомендацій.

Обґрунтування

В осіб із COVID-19 вищий ризик розвитку тромбозу порівняно із хворими, госпіталізованими з приводу інших респіраторних інфекцій, та, відповідно, летальних випадків. Тож метою експертної групи АССР було узагальнення наявних доказів та розробка рекомендацій із профілактики, діагностики та лікування ВТЕ у пацієнтів із COVID-19 на допомогу клініцистам для належного догляду та призначення оптимальної терапії. Автори вважають цей документ корисним з огляду на серйозність клінічної ситуації та актуальним, а також визнають можливість корегування рекомендацій через швидкість оновлення даних.

Рекомендації

1. У госпіталізованих пацієнтів із гострою формою COVID-19 за відсутності протипоказань доцільно виконувати тромбопрофілактику антикоагулянтними препаратами.

2. Якщо немає протипоказань, у хворих із тяжким перебігом COVID-19 рекомендовано проводити профілактику тромбоутворення антикоагулянтами.

3. Використання низькомолекулярного гепарину (НМГ) або фондапаринуксу в межах антикоагулянтної терапії має переваги над нефракціонованим гепарином (НФГ). Також рекомендовано проводити профілактику тромбоутворення за допомогою НМГ, фондапаринуксу або НФГ, а не прямим оральним антикоагулянтом (ПОАК).

Експертний коментар. У рекомендаціях для зазначеної когорти пацієнтів перевагу надано НМГ та фондапаринуксу перед НФГ, щоб обмежити навантаження на медичний персонал. Використання ПОАК не рекомендоване через асоційований із ними високий ризик швидкого клінічного погіршення стану хворих. Окрім того, цілком імовірно, що значна частка пацієнтів отримуватимуть супутню терапію (противірусні засоби або інші досліджувані методи лікування), яка може суттєво вплинути на фармакодинаміку та, відповідно, ризик кровотечі, пов'язаний із ПОАК.

4. У пацієнтів із вірусом SARS-CoV-2 у критичному стані доцільною є тромбопрофілактика антикоагулянтами із застосуванням НМГ на відміну від НФГ. Також рекомендовано проводити профілактику тромбоутворення НМГ або НФГ, а не фондапаринуксом або ПОАК.

Експертний коментар. У рекомендаціях для зазначеної групи хворих перевагу надано НМГ порівняно з НФГ, щоб обмежити навантаження на медичний персонал. Експертна група настійно застерігає від використання ПОАК у пацієнтів у критичному стані через гемодинамічну нестабільність, значну ймовірність взаємодії з іншими ліками та високу частоту гострого ураження нирок. На додачу, бракує доказів щодо використання антикоагулянтів з метою тромбопрофілактики у тяжкохворих без COVID-19.

5. У тяжкохворих або пацієнтів із гострою формою COVID-19, госпіталізованих до лікарні, не рекомендовано використовувати антитромбоцитарні засоби для профілактики ВТЕ.

6. У госпіталізованих осіб із гострою формою вірусу SARS-CoV-2 рекомендовано проводити тромбопрофілактику антикоагулянтами у стандартній дозі порівняно із НМГ двічі на добу (підвищувати дозування залежно від ваги) або повній лікувальній дозі відповідно до чинних рекомендацій.

Експертний коментар. Хоча відомо про наявність підвищеного ризику розвитку ВТЕ у госпіталізованих хворих на COVID-19, наразі бракує даних рандомізованих контрольованих досліджень, щоб обґрунтувати збільшення інтенсивності антикоагулянтної терапії у межах профілактики тромбоутворення.

7. У тяжкохворих на COVID-19 з метою тромбопрофілактики доцільне використання антикоагулянтних засобів у стандартній дозі порівняно із НМГ двічі на добу (підвищувати дозування залежно від ваги) або повній лікувальній дозі згідно з наявними рекомендаціями.

Експертний коментар. Існують неофіційні та обсерваційні дані, які свідчать про підвищений ризик ВТЕ у тяжкохворих на COVID-19. Проте не встановлено, чи вищий цей ризик у пацієнтів із COVID-19 у найбільш критичному стані за такий в інших нехірургічних тяжкохворих, що перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Також бракує даних щодо

ризiku виникнення кровотечі у цій популяції пацієнтів. Однак, з огляду на ступінь тяжкості захворювання, у пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, найімовірніше, спостерігається високий ризик несприятливих ускладнень у вигляді кровотечі. Крім того, досі не встановлено, чи має дана когорта хворих вищий ризик розвитку ВТЕ при лікуванні антикоагулянтами у стандартних дозах в межах профілактики тромбоутворення відповідно до чинних рекомендацій.

8. У пацієнтів із COVID-19 рекомендовано проводити профілактику тромбозу лише у межах стаціонара, на відміну від тромбопрофілактики під час перебування у стаціонарі з її продовженням після виписки.

Експертний коментар. Слід розглянути можливість продовження тромбопрофілактики у хворих на COVID-19 із низькою ймовірністю кровотечі після виписки з лікарні, якщо нові дані щодо ризику ВТЕ та кровотечі свідчать про користь таких терапевтичних заходів.

9. У пацієнтів із COVID-19 у критичному стані слід відмовитися від механічних заходів профілактики тромбоутворення на користь фармакологічних.

Експертний коментар. Докази стосовно переваг поєднання механічних та фармакологічних методів тромбопрофілактики у тяжкохворих на COVID-19 відсутні. Однак, малоімовірно, що додавання механічних заходів профілактики у цій популяції пацієнтів може завдати серйозної шкоди. Лікарям слід дотримуватися наявних рекомендацій щодо використання механічних засобів профілактики тромбозу.

10. У пацієнтів із COVID-19 у критичному стані, які мають протипоказання до фармакологічної тромбопрофілактики, автори рекомендацій пропонують використовувати механічні методи.

11. Також у даній популяції хворих не варто проводити рутинне ультразвукове дослідження (УЗД) для виявлення безсимптомного тромбозу глибоких вен (ТГВ).

Експертний коментар. Незважаючи на те що автори рекомендацій не радять виконувати рутинне УЗД у тяжкохворих на COVID-19, на їхню думку, клініцисти мають розглядати можливість проведення УЗД у пацієнтів за наявності вагомих доказів, щоб запідозрити ВТЕ. В межах УЗД також слід проводити обстеження нижніх кінцівок, особливо у таких клінічних ситуаціях, як непояснювана дисфункція правого шлуночка, непояснювана/рефрактерна гіпоксемія, або ж в осіб із підозрою на тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), які не можуть пройти повноцінне діагностичне дослідження (мають нестабільний стан для транспортування або прогресувальну ниркову недостатність). Варто зазначити, що навіть якщо тромб не візуалізується на УЗД нижніх кінцівок, ТЕЛА не слід повністю виключати.

12. У госпіталізованих пацієнтів із гострою формою COVID-19 та проксимальним ТГВ або ТЕЛА доцільною є початкова парентеральна антикоагулянтна терапія НМГ із корекцією дози за вагою або НФГ внутрішньовенно. Застосування НМГ із корекцією дози за вагою дозволить обмежити навантаження на медичний персонал та уникнути розвитку псевдорезистентності до гепарину. За відсутності взаємодії з іншими ліками експертна група пропонує призначити хворим стартову пероральну антикоагулянтну терапію апіксабаном або ривароксabanом. Дабігатран та едоксабан можна застосовувати після початкової парентеральної антикоагуляції. Антагоністи вітаміну К (АВК) можливо використовувати після початкової парентеральної антикоагулянтної лікування.

Експертний коментар. Автори понизили останню рекомендацію АССР щодо використання пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, через високий ризик швидкого клінічного погіршення стану. Крім того, ймовірно, що значна частка цих хворих отримуватимуть супутню терапію (противірусні засоби або інші досліджувані методи лікування), що може суттєво вплинути на фармакодинаміку та ризик кровотеч, пов'язаних із ПОАК. Таким чином, НМГ із корекцією дози за вагою або НФГ мають переваги перед оральними антикоагулянтами.

13. Для амбулаторних пацієнтів із COVID-19 та проксимальним ТГВ або ТЕЛА за відсутності взаємодії з іншими ліками рекомендоване використання апіксабану, дабігатрану, ривароксabanу або едоксабану. Початкова парентеральна

антикоагуляція необхідна перед прийманням дабігатрану та едоксабану. Для пацієнтів, які не отримують терапію ПОАК, доцільним є призначення АВК порівняно із НМГ (для зручності та комфорту хворого). Лікування АВК можна застосовувати після початкової парентеральної антикоагулянтної лікування.

14. Для тяжкохворих на COVID-19 із проксимальним ТГВ чи ТЕЛА автори пропонують призначати парентеральну, а не пероральну антикоагулянтну терапію. Пацієнтам, які отримують парентеральні антикоагулянти, рекомендовано НМГ або фондапаринукс порівняно із НФГ.

Експертний коментар. НФГ може бути кращим за НМГ або фондапаринукс у хворих із високим ризиком кровотечі (зокрема пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю) або осіб із очевидною або неминучою гемодинамічною декомпенсацією через ТЕЛА, які потребують первинного реперфузійного лікування. Рішення щодо використання НФГ має бути зважене з ризиками, пов'язаними з додатковим навантаженням на медичний персонал та резистентністю до гепарину, як зазначено вище.

15. Для пацієнтів із COVID-19 та проксимальним ТГВ або ТЕЛА рекомендовано антикоагулянтну терапію протягом принаймні трьох місяців.

16. У більшості хворих на COVID-19 та гостру, об'єктивно підтверджену ТЕЛА, яка не супроводжується гіпотонією (сistolічний АТ <90 мм рт. ст. або падіння АТ ≥40 мм рт. ст. тривалістю понад 15 хв), не слід проводити системний тромболізис.

17. У пацієнтів із COVID-19 та гострою, об'єктивно підтвердженою ТЕЛА із гіпотонією (сistolічний АТ <90 мм рт. ст.) або ознаками обструктивного шоку як наслідку ТЕЛА, що не мають високого ризику кровотечі, рекомендовано проводити системний тромболізис.

18. В осіб із COVID-19 та гострою ТЕЛА із серцево-легеневою декомпенсацією через ТЕЛА, що проявляється прогресивним підвищенням частоти серцевих скорочень, зниженням систолічного АТ, що лишається >90 мм рт. ст., зростанням центрального венозного тиску, погіршенням газообміну, ознаками шоку (як-от холодний піт, зменшення сечовиділення, сплутаність свідомості), прогресивною дисфункцією правих відділів серця за даними ехокардіографії або підвищенням серцевих біомаркерів, у котрих ще не розвинулася гіпотонія та наявний низький ризик кровотечі, після початку антикоагулянтної терапії слід провести системний тромболізис.

19. Необхідно відмовитися від будь-яких інструментальних методів лікування (системний, катетер-спрямований тромболізис або тромбектомія) для більшості пацієнтів без об'єктивно підтвердженого ВТЕ.

Експертний коментар. Тромболізис може бути розглянутий в окремих пацієнтів, у котрих зупинка серця викликана ТЕЛА, а візуалізація недостатня. Лікарі мають брати до уваги диференційний діагноз перевантаження правого шлуночка (раніше наявна легенева гіпертензія, високий позитивний тиск у кінці видиху, тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром), перш ніж розпочинати проведення тромболізу.

20. У пацієнтів із COVID-19, які отримують тромболітичну терапію, рекомендоване виконання системного тромболізу через периферичні вени замість катетер-спрямованого тромболізису.

21. В осіб із COVID-19 та рецидивним ВТЕ, незважаючи на антикоагулянтну терапію НМГ із корекцією дози за вагою (та документованим комплаєнсом), доцільно збільшити дозу НМГ на 25-30%.

22. У пацієнтів із COVID-19 та рецидивним ВТЕ, незважаючи на антикоагулянтну терапію апіксабаном, дабігатраном, ривароксabanом чи едоксабаном (та документований комплаєнс), або застосування АВК (у терапевтичному діапазоні), рекомендовано змінити лікування на НМГ із корекцією дозування за вагою.

Висновки

Рекомендації АССР (2020) щодо профілактики, діагностики та лікування ВТЕ в осіб із COVID-19 були розроблені для розв'язання загальних та нагальних клінічних питань, з якими стикаються лікарі при веденні таких хворих. Експертна група має надію, що даний документ буде корисним для всіх фахівців у галузі охорони здоров'я, які надають медичну допомогу цій популяції пацієнтів. Хоча доказів стосовно оптимальних стратегій профілактики, діагностики й терапії ВТЕ у хворих на COVID-19 наразі небагато, клінічні дослідження тривають та дані, відповідно, оновлюються.

Підготувала **Олена Коробка**

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



Ліксарит

ФЛЕКАЇНІД
100 МГ №30



Оперативне
ВІДНОВЛЕННЯ ритму
СТАБІЛЬНИЙ контроль

ЛІКСАРИТ

Європейський флекаїнід
для українського пацієнта

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЛІКСАРИТ (LIXARIT)

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

UA-LICS-IMI-092020-004

Повна інформація знаходиться в інструкції до препарату Ліксарит. Реєстраційне посвідчення № UA/17741/01/01.

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 чресшкірної 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 (АВК) 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 ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санofi-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.** Анти тромботичні 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 чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

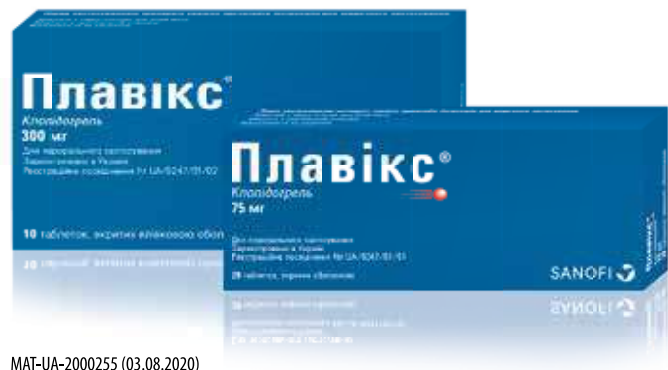
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) 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 (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 (застережений 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 ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санofi-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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)