



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 2 (75)
квітень 2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Докторка медичних наук,
професорка
Світлана Сміян

**Як зберегти життя
коморбідного пацієнта
з подагрою
в еру COVID-19?**

Читайте на сторінці **23**



Кандидатка медичних наук
Юлія Білявська

**Голімумаб у практиці
лікаря-ревматолога:
доведені факти
та нові можливості**

Читайте на сторінці **37**



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Коваль

**Оптимізація
антигіпертензивної
терапії: ефективно,
тому що зручно**

Читайте на сторінці **55**



Доктор медичних наук,
професор
Дмитро Рекалов

**Коморбідність
при остеоартриті:
раціональний підхід
до вибору терапії**

Читайте на сторінці **56**



Доктор медичних наук,
професор
Олег Жарінов

**Зміни
на електрокардіограмі
при порушенні
електролітного балансу
внаслідок впливу
фізичних факторів
та препаратів**

Читайте на сторінці **59**

Досягнення які змінюють життя пацієнтів™

КСЕЛЬЯНЗ
(тофацитинід)

ПЕРШИЙ ІНГІБІТОР ЯНУС-КІНАЗ¹⁻³

РЕКОМЕНДОВАНИЙ

МІЖНАРОДНИМИ АСОЦІАЦІЯМИ РЕВМАТОЛОГІВ
З 2015 РОКУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ
[ACR^{*} - 2015; EULAR^{**} - 2016]^{1*}

ЗАТВЕРДЖЕНИЙ

В > 90 КРАЇНАХ ЗА ПОКАЗАННЯМ
РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ¹

КСЕЛЬЯНЗ – ОЗНАКА ДОСВІДУ¹⁻³

БЕЗПЕКА ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОВЕДЕНІ У ДОСЛІДЖЕННЯХ ТА В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРОТЯГОМ 9,5 РОКІВ⁴

> 208 000 ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ПО ВСЬОМУ СВІТІ⁷

*ACR – American College of Rheumatology/ Американський коледж ревматології
**EULAR – The European Alliance of Associations for Rheumatology/ Європейський союз асоціацій з ревматології

Література: 1. U.S. Food and Drug Administration approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) for adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis (RA) who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate [press release]. New York, NY: Pfizer Inc; November 7, 2012. доступно за посиланням <http://press.pfizer.com/press-release/multimedia-us-food-and-drug-administration-approves-pfizers-xeljanz-tofacitinib-citrat> станом на 12.02.2021 2. EU/EMA approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib citrate) доступно за посиланням <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz> станом на 12.02.2021 3. Xeljanz FDA Approval History доступно за посиланням <https://www.drugs.com/history/xeljanz.html> станом на 25.02.2021 4. J Wollenhaupt, EB Lee, JR Curtis, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study Cohen Arthritis Research & Therapy volume 21, Article number: 89 (2019) Cite this article <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1866-2> 5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016;68(1):1-25. 6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-977. 7. Data on file. Pfizer Inc, New York. доступно за посиланням <https://www.pfizerpro.com/product/xeljanz/ra/jaki-market-experience-and-moa> станом на 25.02.2021.

КСЕЛЬЯНЗ (тофацитиніб цитрат): Таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 5 мг № 14: картонна коробка, що містить 1 blister; по 14 таблеток у blisterі; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг, № 56: картонна коробка, що містить 4 blisterі; по 14 таблеток у blisterі. **Показання до застосування:** Лікування дорослих пацієнтів із ревматоїдним артритом, що характеризується середнім та тяжким ступенем активності, за наявності непереносимості або недостатньої відповіді на метотрексат. Препарат можна застосовувати як монотерапію або комбінувати з метотрексатом чи іншими небіологічними базисними протиревматичними препаратами. Не слід одночасно застосовувати з біологічними базисними протиревматичними препаратами або сильними імунодепресантами, такими як азатіоприн і циклоспорин. **Протипоказання:** Тяжкі інфекції. Не застосовувати вакцинацію живими вакцинами під час лікування препаратом. Активний туберкульоз. Гепатит В та/або С. Абсолютна кількість нейтрофілів < 500/мм3, абсолютна кількість лімфоцитів < 500/мм3, рівень гемоглобіну нижче 80 г/л. Вагітність (безпеку та ефективність препарату не досліджувалися). Вік до 18 років (безпеку та ефективність препарату не досліджувалися). **Спосіб застосування та дози:** Ксельянз застосовують перорально незалежно від прийому їжі. Для лікування ревматоїдного артриту Ксельянз можна застосовувати як монотерапію або у складі комбінованої терапії з метотрексатом чи іншими небіологічними базисними протиревматичними препаратами. Рекомендована доза препарату Ксельянз становить 5 мг 2 рази на день. Корекція дози у зв'язку з виникненням тяжких інфекцій та цитопенії. Якщо у пацієнта розвивається тяжка інфекція, слід перервати застосування препарату Ксельянз до отримання контролю над інфекцією. Не починайте лікування препаратом Ксельянз, якщо кількість лімфоцитів у крові пацієнта менше 500 клітин/мм3, абсолютна кількість нейтрофілів менше 1000 клітин/мм3 або рівень гемоглобіну менше 90 г/л. Рекомендують призупинити терапію у разі необхідності проведення лікування лімфопенії, нейтропенії або анемії. Більш дет. – див. інстр. **Побічні реакції:** клінічно значущі побічні реакції: тяжкі інфекції; смертність, злоякісні новоутворення та лімфопроліферативні порушення; тромбоз; перфорації шлунково-кишкового тракту; підвищена чутливість до складових лікарського засобу; відхилення від норми результатів лабораторних аналізів. Особливості застосування. Повідомлялося про виникнення тяжких, іноді летальних, інфекцій, що були спричинені бактеріальними, мікобактеріальними, інвазивними грибовими та вірусними патогенами, а також іншими умовно-патогенними мікроорганізмами, у пацієнтів, які застосовували Ксельянз. Під час застосування лікарського засобу Ксельянз найчастіше повідомлялося про такі тяжкі інфекції, як пневмонія, целюліт, оперізуючий лишай, інфекція сечовивідних шляхів, дивертикуліт та апендицит. При застосуванні препарату Ксельянз були відмічені випадки розвитку таких опортуністичних інфекцій: туберкульоз та інші мікобактеріальні інфекції, криптококоз, гістоплазмоз, кандидоз стравоходу, пневмоцитоз, мультидерматомний оперізуючий лишай, цитомегаловірусна інфекція, вірусна інфекція ВК та лістеріоз. Більш детально – див. Інструкцію. Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Експозиція тофацитинібу підвищується при одночасному застосуванні лікарського засобу Ксельянз з сильними інгібіторами CYP3A4 (наприклад флуконазолом). Експозиція тофацитинібу підвищується при спільному застосуванні лікарського засобу Ксельянз та лікарських засобів, що спричинюють середнє пригнічення CYP3A4 та сильне пригнічення CYP2C19 (наприклад флуконазолу). Експозиція тофацитинібу знижується, якщо Ксельянз одночасно застосовують з сильними індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіном). Більш детально – див. Інструкцію. **Фармакологічні властивості:** Тофацитиніб – інгібітор янус-кінази. Янус-кінази – це внутрішньоклітинні ферменти, які передають сигнали, що виникають при взаємодії цитокіну або рецептора фактора росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботу клітин імунної системи.

Категорія відпуску: За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі нижче 30 °С. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення: № UA/14485/01/01 затверджено Наказом МОЗУ № 1637 від 20.07.2020 р;

Досягнення які змінюють життя пацієнтів™

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

PP-XKR-UEU-0003

АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

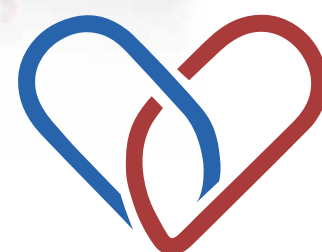
КРАЩА

фіксована комбінація^{1,2:}

♥ Ефективне зниження АТ^{3,4}

♥ Кардіо та ангіопротективний ефект⁵

(регрес об'єму атеросклеротичної бляшки та судинної гіпертрофії)



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.
2. Bryan Williams et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 39, 1–98
3. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
4. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604.
5. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1513-7.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10

Склад. Аттенто® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); Аттенто 40/10: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

Показання. Есенціальна гіпертензія. Препарат Аттенто® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.
 - Вагітність та планування вагітності.
 - Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.
- Через наявність у складі препарату амлодипіну Аттенто® також протипоказаний пацієнтам у яких:
- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (включаючи кардіогенний шок);
- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Спільне застосування Аттенто® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Аттенто®, були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %), запаморочення (4,5 %) та інші.

Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза препарату Аттенто® 1 таблетка на добу. Аттенто® 20/5 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на монотерапію олмесартану медоксомілом в дозі 20мг або амлодипіном в дозі 5мг. Аттенто® 40/10 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на Аттенто® 20/5. До призначення комбінованого препарату з фіксованими дозами активних компонентів рекомендується поетапний підбір доз цих компонентів як монопрепаратів. При необхідності можлива пряма заміна монопрепаратів на комбінований препарат.

Виробники. ДАІСІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ
Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату: Аттенто 20/5, Аттенто 40/10 № 673 від 18.03.2020. РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02

UA_ATT_03-2021_V1_press.
Затверджено до друку 31.03.2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Ефективність антигіпертензивних препаратів як монотерапії або у складі комбінованого лікування: метааналіз клінічних досліджень

Вибір антигіпертензивного препарату має ґрунтуватися на його здатності знижувати рівень артеріального тиску (АТ), що є основним фактором для уникнення розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). Антигіпертензивну дію різних методів лікування аналізували в багатьох дослідженнях. Проте на сьогодні відносно ефективності антигіпертензивних засобів та їх комбінацій недостатньо добре вивчено через порівняння в межах одного дослідження лише двох препаратів, комбінацій чи стратегій терапії, неоднорідність груп хворих та різницю між результатами. Тож М.А. Paz et al. виконали систематичний огляд і метааналіз рандомізованих клінічних досліджень з метою оцінки зниження АТ на тлі антигіпертензивного лікування та характеристик пацієнтів, які впливають на терапевтичну відповідь. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення результатів роботи, опубліковані у виданні Medicine (2016; 95: 30).

На даний час доступні результати низки метааналізів клінічних досліджень антигіпертензивних засобів, але їх здатність визначити значущі клінічні відмінності між ліками була поставлена під сумнів (Baguet et al., 2007; Peverill, 2005). Дослідження були обмежені певними препаратами, а оцінку комбінацій не проводили, або ж це був простий метааналіз (без урахування детальних характеристик пацієнтів та/або ліків), що ускладнювало узагальнення результатів.

У рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з АГ зазначено класи антигіпертензивних засобів без деталізації даних для конкретних препаратів. Проте не всі препарати одного класу мають однакову антигіпертензивну ефективність, та їх вибір може потенційно вплинути на ймовірність досягнення контролю АТ.

Тож з огляду на вищевказане, важливо визначити антигіпертензивну клінічну ефективність найчастіше використовуваних антигіпертензивних засобів та їх комбінацій, а також характеристики пацієнтів, що пов'язані з кращою чи гіршою відповіддю на терапію. Ці дані допоможуть клініцистам обрати найбільш оптимальне лікування завдяки можливості прогнозування відповіді хворого на конкретний препарат.

У цьому контексті М.А. Paz et al. (2016) виконали систематичний огляд і метааналіз рандомізованих клінічних досліджень (Blood pressure-lowering effects of Anti-hyperTensive drugs and combinations: Meta-regression of published clinical trials: ATOM study), метою яких була оцінка зниження АТ на тлі найчастіше застосовуваних препаратів для лікування АГ, з урахуванням релевантних

клінічних показників. Крім того, автори мали на меті з'ясувати, чи існують клінічні/фенотипові ознаки, що пов'язані зі ступенем зниження АТ, при застосуванні конкретних класів ліків.

Матеріали й методи Пошук даних та критерії включення/виключення

Автори виконали систематичний пошук у базах даних MEDLINE та Кокранівського центрального реєстру контрольованих досліджень, а також аналіз публікацій для виявлення робіт, в яких основною метою було визначення антигіпертензивної ефективності препаратів. Із 779 відібраних досліджень до метааналізу увійшло 208, які відповідали всім критеріям включення.

Серед критеріїв включення були визначені:

- подвійне сліпе, рандомізоване клінічне дослідження з популяцією ≥ 50 пацієнтів або ж ≥ 25 , якщо був передбачений перехресний дизайн;
- спостереження тривалістю не менш ніж вісім тижнів;
- доступність даних, необхідних для проведення метааналізу.

Критеріями виключення були: клінічні дослідження, проведені в окремих групах пацієнтів з АГ, як-от діабетики, пацієнти з резистентною АГ, ті, хто не відповідав на попереднє лікування конкретним препаратом у тому ж дослідженні, особи із хронічним захворюванням нирок; дослідження, в яких бракувало даних щодо зниження АТ або дозувань препаратів у різні періоди терапії; клінічні дослідження, основними результатами яких були

загальна смертність, летальні випадки через СС-ускладнення або розвиток субклінічних судинних патологій.

Збір даних та синтез/аналіз якості

В усіх дослідженнях для кожної групи лікування були зібрані наступні дані (змінні):

- кількість включених пацієнтів, вік, стать, етнічна належність;
- вихідний систолічний (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ) – середні значення / стандартне відхилення (СВ) та кінцеві показники наприкінці визначеного періоду, зокрема перед титруванням доз;
- вихідна та кінцева частота серцевих скорочень; доза препарату на кожному етапі спостереження;
- індекс маси тіла (ІМТ);
- загальна тривалість дослідження;
- наявність або відсутність цукрового діабету.

Сумарний середній показник являв собою середнє зниження рівня САТ і ДАТ на тлі застосування кожного препарату або комбінації. Передбачуваний ризик систематичної похибки у дослідженнях визначали за допомогою тесту Eggera (Egger et al., 1997). Р-значення точки перетину для кожної групи ліків у монотерапії та комбінації становило $p > 0,10$, що підтверджувало відсутність систематичної похибки в оцінюваних публікаціях.

Гетерогенність даних аналізували за допомогою коефіцієнта невизначеності I^2 (Thorlund et al., 2012). Оскільки загалом було виявлено значну неоднорідність даних, показники зниження АТ поєднували за допомогою моделі випадкових ефектів, яка дозволяє оцінити гетерогенність як всередині одного, так і між кількома дослідженнями (Der Simonian, Laird, 1986).

З метою отримання більш однорідних даних автори провели аналіз окремих фармакологічних підгруп, розподіливши їх за класом та/або дозою (низькою, середньою, високою) для кожного препарату. Аналіз чутливості проводили для визначення мінімальної кількості змінних для контролю гетерогенності у більшості випадків. Із метою контролю даних застосовували метод баєсівського метарегресійного аналізу, до якого були включені скореговані вихідний АТ, доза препаратів, вік та кількість пролікованих осіб.

Антигіпертензивна ефективність препаратів у режимі монотерапії

Зниження АТ загалом було зіставним у різних фармакологічних групах, однак аналіз препаратів, застосовуваних у монотерапії, показав певні розбіжності між ними. Так, для більшості препаратів середнє зниження САТ становило 10-15 мм рт. ст., для двох (лізиноприлу та верапамілу) – менш ніж 10 мм рт. ст. та ще для двох – більш ніж 15 мм рт. ст. (бісопрололу й олмесартану).

Що стосується ДАТ, переважна кількість ліків сприяли зниженню середнього показника на 5-10 мм рт. ст., як-то гідрохлортіазид (ГХТЗ), індапамід, атенолол, метопролол, небіволл, амлодипін, фелодипін, верапаміл, дилтіазем, каптоприл, раміприл, еналаприл, лізиноприл, спіраприл, квінаприл, лозартан, валсартан, ір-бесартан, кандесартан, телмісартан, тоді як ні-федипін, еналаприл, трандолаприл, олмесартан та бісопролол – на 10-14 мм рт. ст.

Довідка «ЗУ»

Метааналіз поєднує результати багатьох наукових досліджень шляхом проведення їх статистичної оцінки. Така методика аналізу даних дозволяє точно визначити вплив різних методів терапії, отримати чітку картину щодо ефективності та безпеки препаратів завдяки систематизованому узагальненню досліджень та великим вибіркам пацієнтів. Як наслідок, можна отримати дані належної якості та високої доказовості.

Від описового огляду метааналіз відрізняється тим, що являє собою кількісну систематичну оцінку результатів досліджень та виконаний за спеціальним алгоритмом. До того ж переваги метааналізу найбільш очевидні тоді, коли результати індивідуальних досліджень є суперечливими або розмір кожного проєкту надто малий, а організація масштабніших неможлива за різних причин. Таким чином, результати метааналізу клінічних досліджень проводять для отримання клінічних доказів найвищого ступеня якості.

За результатами систематичного огляду та метааналізу Paz et al. (2016), продемонстровано клінічну ефективність низки антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018), для початкового лікування АГ у більшості пацієнтів переважно застосовують двокомпонентну терапію (один комбінований препарат). Терапія ≥ 2 антигіпертензивними засобами, що містяться в одній таблетці, демонструє більшу користь порівняно з вільними комбінаціями. Таке лікування сприяє успішнішому контролю АТ та, відповідно, підвищує комплаєнс пацієнтів.

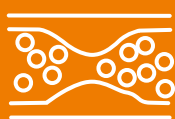
Продовження на стор. 12

Превентор

Розувастатин



ЖИТТЯ — ЦЕ СКАРБ.
ПОПЕРЕДЖАЙ ХВОРОБУ НА ПОЧАТКУ



Лікування
гіперхолестеринемії¹



Профілактика
серцево-судинних порушень¹



ПРЕВЕНТОР (PREVENTOR) Р.П. UA/17500/01/01, UA/17500/01/02

Склад: діюча речовина: rosuvastatin; 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,40 мг або розувастатину 20 мг у вигляді розувастатину кальцію 20,80 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до розувастатину або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу; захворювання печінки в активній фазі, тяжкі порушення функції нирок, одночасне застосування з циклоспорином; в період вагітності або годування груддю, супутнє застосування фібратів. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована початкова доза становить 5* або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на прийом розувастатину з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. За необхідності підвищувати дозу до наступного рівня можна через 4 тижні. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, абдомінальний біль; з боку ендокринної системи: цукровий діабет. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення; з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія. **Діти.** Застосування лікарського засобу дітям повинен проводити тільки фахівець. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація про лікарський засіб наведена у скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превентор

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВНИХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Маски COVID-19: аналіз клінічних випадків

У той час як коронавірус SARS-CoV-2 ховається від розпізнавання антитілами шляхом мутацій, особливості перебігу самого захворювання COVID-19 значною мірою зумовлені тими патологіями, що вже наявні у пацієнта. «Маскам» COVID-19 був присвячений вебінар Школи інноваційної медицини за підтримки ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (21 квітня 2021 року) з метою поліпшення надання медичної допомоги під час COVID-19 та у постковідному періоді.

Менеджмент пацієнтів різного віку із COVID-19 та широким спектром супутніх станів у практиці сімейного лікаря



Директор Навчально-наукового тренінгового центру сімейної медицини та долікарської допомоги Ужгородського національного університету, завідувач кафедри сімейної медицини й амбулаторної допомоги медичного факультету № 2, к. мед. н. Павло Олегович Колесник зазначив, що через підступність COVID-19, прояви якого значною мірою залежать від віку, статі, супутніх хвороб тощо, менеджмент пацієнтів також має бути різним. Спікер розглянув клінічні випадки, що представлені на онлайн-платформі безперервного навчання лікарів Європи.

Клінічний випадок 1: COVID-19 і пневмонія

Пацієнт Д., 48 років, рентген-лаборант. Анамнез не обтяжений.

Скарги. Симптоми протягом тижня: непродуктивний кашель, лихоманка, легка задишка. Тест методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) на РНК SARS-CoV-2 «+» (4-й день від появи симптомів).

Лабораторні дослідження. Два дні тому: лейкоцити — $4,66 \times 10^9/\text{л}$, лімфопенія — $0,98 \times 10^9/\text{л}$, аспартатамінотрансфераза (АСТ) підвищена вдвічі, аланінамінотрансфераза (АЛТ) у межах норми, С-реактивний білок — 77 мг/л (діапазон — $0,00\text{--}5,00 \text{ мг/дл}$), лактатдегідрогеназа — 233 Од/л (діапазон — $0\text{--}247 \text{ Од/л}$).

Обстеження. Рентгенографія грудної клітки: інфільтративні тіні у правій верхній та лівій нижній частках з ознаками початкового ущільнення. Температура тіла — $38,2^\circ\text{C}$, хрипи з ознаками крепітації у нижніх відділах обох легень, артеріальний тиск (АТ) — $110/72 \text{ мм рт. ст.}$, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 87 уд./хв. , частота дихання (ЧД) — $20/\text{хв.}$, SpO_2 — 96% .

Пацієнт приймає вітаміни, цинк та жарознижувальні засоби, але налаштований на антибіотикотерапію (азитроміцин).

Лікування. Призначено симптоматичну терапію.

У пацієнтів із COVID-19 легкої та середньої тяжкості без явних ознак бактеріальної інфекції ймовірність поєднаної вірусної та бактеріальної пневмонії є низькою, отже, застосування антибіотиків не рекомендоване (Langford et al., 2020).

Кортикостероїди хворим на COVID-19 із нетяжкою пневмонією приймати недоцільно (Dolci et al., 2020). У тяжких випадках можна розглянути використання дексаметазону (чи альтернативно метилпреднізолон та преднізон) паралельно з оксигенацією в умовах стаціонара.

На даний час немає доказів щодо гідроксихлорохіну з/без азитроміцину для терапії пневмонії будь-якої тяжкості у пацієнтів із COVID-19. Противірусне лікування лопінавіром/ритонавіром та ремдесивіром не рекомендоване за будь-якого ступеня виразності захворювання (Siemieniuk et al., 2020).

Клінічний випадок 2: COVID-19 і похилий вік

Пацієнт І., 70 років. Домашній візит до самотнього 70-річного чоловіка.

З анамнезу. Артеріальна гіпертензія (АГ) II ст., 3-го ст., ішемічна хвороба серця (ІХС), серцева недостатність (СН) II ст., ПЛР на РНК SARS-CoV-2 «+» шість днів тому.

Скарги. Біль у горлі, сухий кашель, біль у м'язах. Отримував за рекомендаціями лікаря парацетамол та засоби від кашлю. За останні два дні підвищилася температура, з'явилися біль за грудиною і продуктивний кашель, відчуття слабкості, жовтувато-зелене харкотиння.

Обстеження. Температура тіла — $38,6^\circ\text{C}$, АТ — $160/95 \text{ мм рт. ст.}$, ЧСС — 105 уд./хв. , ЧД — $26/\text{хв.}$, SpO_2 — 91% . Аускультация: бронхіальне дихання і крепітація в нижніх відділах правої легені.

Рекомендації. Госпіталізація пацієнта, оскільки існує ризик погіршення стану до тяжкого.

Пацієнтам слід пропонувати госпіталізацію за наявності хронічних захворювань, зокрема факторів прогностичного ризику тяжкого перебігу COVID-19, як-то АГ, серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет (ЦД) тощо, чоловіча стать, вік >65 років. Відсутність можливості догляду та спостереження за симптомами є додатковою підставою для госпіталізації осіб групи ризику.

Слід ретельно спостерігати за хворими із ризиком тяжкого перебігу COVID-19 щодо потреби у додатковій оксигенації за умови $\text{SpO}_2 < 90\%$. Середній проміжок часу між початком симптомів та необхідністю госпіталізації становить сім діб.

Клінічний випадок 3: COVID-19 і вагітність

Пацієнтка Г., 29 років. Друга вагітність — 30 тижнів. Індекс маси тіла (ІМТ) до вагітності — 28, не курить.

З анамнезу. Легка астма, яка щоденно контролюється низькими дозами інгаляційних глюкокортикостероїдів.

Скарги й обстеження. За останні три дні підвищилися температура, кашель. ПЛР на РНК SARS-CoV-2 «+», SpO_2 — 98% .

Лікування. Призначено симптоматичну терапію.

Рекомендації. Оцінка ймовірності венозної тромбоемболії, оскільки COVID-19 і вагітність викликають ризик гіперкоагуляції (RCOG, 2021).

Фактори ризику ВТЕ у вагітних: тромбофілія, ІМТ >30 , вік >35 років, куріння, багатоплідна вагітність, варикоз вен, гіподинамія, супутні захворювання, COVID-19.

Показання для призначення антибіотикотерапії відсутні. Інгаляційні глюкокортикостероїди можуть зменшити ступінь тяжкості COVID-19, тому їх приймання не слід припиняти (Syeda et al., 2020; Bousquet et al., 2020).

Клінічний випадок 4: постковідний синдром і коморбідні стани

Пацієнт П., 48 років, сімейний лікар. ІМТ — 32, нещодавно переніс COVID-19.

Скарги. Важкість у правому підбер'ї, нудота, діарея та іктеричність склер.

З анамнезу. Легкий перебіг COVID-19 із помірною гарячкою, лікувався амбулаторно, приймав парацетамол у дозі 3 г/добу в шість прийомів. З анамнезу життя: неалкогольна жирова хвороба печінки.

Лабораторні дослідження. АЛТ $\times 3\text{N}$, АСТ $\times 2\text{N}$, лужна фосфатаза $\times 1,5\text{N}$, білірубін загальний — 40 мкмоль/л , білірубін прямий — 23 мкмоль/л .

Ураження печінки може статися внаслідок побічної дії ліків, активізації основного захворювання печінки, а також безпосереднього впливу вірусу на гепатоцити за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (Tian et al., 2020; Zhang et al., 2020). При пошкодженні печінки на тлі COVID-19 частота тяжких випадків захворювання є вищою (Bangash et al., 2020; Mao et al., 2020).

Лікування. Призначено комплексну терапію з поступовим зниженням ваги пацієнта, контролем ліпідного спектра і динамічним спостереженням. Ефективність прямого впливу гепатопротекторів при неалкогольному стеатогепатиті є сумнівною. Адеметіонін може вірогідно знизити активність печінкових ферментів при активному гепатиті різного генезу.

Урсодезоксихолева кислота має доведену ефективність як гепатопротектор на тлі синдрому холестази, а також завдяки поліпрофільній дії. Різноманітність ефектів урсодезоксихолевої кислоти визначає достовірне уповільнення прогресування захворювань печінки, — її включено до переліку основних препаратів Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та Британського національного формуляру затверджених лікарських засобів для терапії гепатобілярної системи (EMA/COMP/3226672014). Отже, цілком доцільним є призначення препарату **Урсохол** через його гіперхолестеринемічний, літолітичний, холеретичний та цитопротекторний ефекти.

АГ в епоху COVID-19



Кардіологиня Київського обласного кардіологічного диспансеру (КОКД), к. мед. н. Юлія Іванівна Залізна зазначила, що пандемії COVID-19 та ССЗ чинять значний тиск на систему охорони здоров'я, при цьому АГ є фактором ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Контроль цільового рівня АТ у більшості випадків є досяжним, отже, основний фактор ризику ССЗ корегований.

Відповідно до результатів дослідження BRACE CORONA, в осіб із легкою та середньою тяжкістю COVID-19 не рекомендовано відмінити інгібітори АПФ (іАПФ) / блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (Lopes et al., 2021).

Клінічний випадок 1

Пацієнт Н., 44 роки.

Скарги. Задишка, швидка стомлюваність, підвищене серцебиття.

З анамнезу. Переніс COVID-19 у легкій формі 1,5 місяці тому, лікувався амбулаторно, самостійно. Приймав ацетилсаліцилову кислоту (АСК), вітамін С, ібупрофен.

Обстеження. ЧСС — 74 уд./хв. , АТ — $145/95 \text{ мм рт. ст.}$, ЧД — $16/\text{хв.}$. Аускультация серця та легень без особливостей.

Можливі проблеми через перенесений COVID-19 та наявні скарги: пошкодження міокарда/міокардит, аритмія, СН.

Необхідні дослідження. Електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), добове моніторування ЕКГ, визначення рівнів тропоніну, мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-pro BNP), магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця.

Лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові, рівень креатиніну, NT-pro BNP у межах норми.

Обстеження. ЕКГ-ритм синусовий, правильний, ЧСС — 68 уд./хв. , нормальне положення електричної осі серця, патології не виявлено. ЕхоКГ у нормі.

Попередній діагноз. АГ I ст., 1-го ст., низький ризик.

Клінічний випадок 2

Пацієнт М., 64 роки.

Скарги. Задишка, тиснучий біль за грудиною, головний біль. Доставлений у КОКД бригадою екстреної медичної допомоги з підозрою на гострий коронарний синдром (ГКС).

З анамнезу. Підвищення АТ більш як 10 років, зрідка відмічає дискомфорт у грудях, не впевнений щодо його зв'язку з фізичними навантаженнями. Курить. Рівень холестерину (ХС) не перевіряв ніколи, цукру — один рік тому, результату не пам'ятає, АТ не контролює. Епізодично приймає еналаприл, каптопрес, тенорік.

Переніс COVID-19 один місяць тому.

Обстеження. АТ — $190/110 \text{ мм рт. ст.}$, ЧСС — 90 уд./хв. , ІМТ — 32, температура тіла — $36,7^\circ\text{C}$, SpO_2 — 97% . ЕКГ: ритм синусовий, депресії не реєструються, нормальне положення електричної осі серця. Ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ). Косонизхідна депресія сегмента ST у відведеннях V3-V6 до 2 мм.

Надано допомогу: 300 мг АСК , 75 мг тромбонету, $2,0$ фуроосеміду, ізокет спреї, фармадипін.

Лікування (амбулаторно): сумамед, медрол, мовіназа, вітаміни D, C, цинк, ривароксабан (продовжує).

Дообстеження. ЕхоКГ: гіпертрофія міокарда ЛШ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) — 68 мл/хв. , ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) — $3,6 \text{ ммоль/л}$, ХС — 7 ммоль/л , цукор крові — $5,4 \text{ ммоль/л}$. Рекомендовано провести навантажувальне тестування та/або коронарентрикулографію (КВГ).

Діагноз. АГ II ст., 2-го ст., високий додатковий ризик. ІХС: стенокардія напруги?

Терапія. Периндопрес А по $8/5 \text{ мг}$ вранці, Превентор у дозі 20 мг ввечері, 100 мг Ацекору ввечері.

Рекомендації. Відмова від куріння, дієта, фізичні навантаження, регулярний контроль АТ із веденням щоденника. Повторний огляд для корекції терапії через один місяць.

Лекторка зазначила, що іАПФ, який має найбільшу доказову базу щодо органопroteкції та зниження ризику серцево-судинної смерті, є периндоприл (Fox et al., 2003).

Периндопрес (периндоприл) та **Периндопрес А** (комбінація периндоприлу та амлодіпіну) є вітчизняними генеричними препаратами із підтвердженою біоеквівалентністю, що дозволяють здійснювати лікування пацієнтів з АГ відповідно до сучасних рекомендацій.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

COVID-19 у пацієнтів із ЦД 2-го типу: що потрібно знати?



Провідна наукова співробітниця ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), к. мед. н. Яніна Андріївна Саєнко акцентувала увагу на супутніх захворюваннях пацієнтів із COVID-19. За даними мета-аналізу (n=22 753), 58% пацієнтів, що перенесли COVID-19 та були госпіталізовані, мали коморбідні патології: 8,9% – ССЗ, 27,4% – АГ, 17,4% – ЦД, 7,5% – хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), 3,5% – рак, 2,6% – хронічну хворобу нирок (ХХН) (Bajgain et al., 2021).

У дослідженні CHESS (n=19 256) 18,3% осіб із COVID-19 мали ЦД, при цьому 30-денна госпітальна смертність становила 26,4% (Vega, 2021). Пацієнти із ЦД схильні до тяжкого перебігу коронавірусної інфекції; змінними, що асоційовані з вищим ризиком тяжкого COVID-19 у хворих на ЦД, є чоловіча стать, декомпенсація ЦД, ретинопатія, ниркова дисфункція, ХХН тощо.

Отже, для того щоб покращити прогноз та попередити госпіталізацію і смертність серед осіб із ЦД, потрібно покращити глікемічний контроль та своєчасно призначити ефективну антигіпертензивну й ліпідознижувальну терапію.

Клінічний випадок

Пацієнт П., 1943 р. н. (22.03.2021).

З анамнезу. Дисліпідемія, АГ із 2000 р., ЦД 2-го типу, ІХС, стенокардія із 2009 р. КВГ, стентування – 2012 р. Двобічний коксартроз, подагра.

Скарги. Періодичне підвищення рівня АТ, іноді – цукру крові до 8,0 ммоль/л, біль у тазостегнових суглобах.

Лабораторні дослідження. ХС – 3,51 ммоль/л, ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) – 0,84 ммоль/л, ЛПНЩ – 2,03 ммоль/л, тригліцериди – 1,41 ммоль/л, глікований гемоглобін – 7,0%, ШКФ – 39 мл/хв.

Лікування. Отримував 100 мг ситагліптину, 28 Од. інсуліну гларгіну 300, **Тіару Дуо** по 160/25 мг, **Превентор** у дозі 20 мг, 100 мг АСК, 5 мг бісопрололу, Аденурік по 40 мг, інколи Аркосію.

Діагноз. ІХС: стенокардія напруги ІІ функціонального класу (ФК), атеросклеротичний коронаркардіосклероз. АГ ІІ ст., 2-го ст., ризик дуже високий. СН ІА зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛПШ. ЦД 2-го типу, тяжка форма, стадія медикаментозної компенсації. ХХН 36. Подагра. Лівобічний коксартроз 2 ст. із больовим синдромом.

Симптоми (31.03.2021). Головний біль, виразна слабкість, підвищення температури тіла до 38 °С, задишка до 20 вд./хв, SpO₂ – 96.

ПЛР до РНК SARS-CoV-2 «+». Госпіталізований за наполяганням сина та через власний страх.

Подальше лікування. Антибактеріальна та гормональна терапія, кисень через носові канюлі з мінімальним потоком газової суміші 2-5 л/хв, дихальна гімнастика – чотири дні. На 5-й день: білатеральна полісегментарна пневмонія, зростає потреба в кисні, переведений на лицьову маску з інсуфляцією кисню до 10 л/хв, положення у про-позиції – три дні. Мають місце тахіпноє із ЧД – 35/хв, наростаючий кашель, відмова від їжі. Зафіксовано фібриляцію передсердь (ФП), проведено медикаментозну кардіоверсію, після чого ритм відновлено. SpO₂ (у положенні сидячи, лежачи) – 80, аускультативно негативна динаміка, переведений до відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Виконано неінвазивну вентиляцію легень за допомогою СРАР-терапії, парентеральне харчування. Однак у ВІТ наростають явища системної запальної відповіді та зростає рівень D-димеру. За даними КТ: тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії. Проведений тромболізис, введено актемру. Адекватну оксигенацію та сатурацію за допомогою СРАР підтримувати не вдалося, наростала дихальна недостатність, пацієнт був заінтубований – дві доби. На 18-й день хворий помер.

Лекторка зазначила, що загальні прямі витрати на вторинну терапію COVID-19 у Європі оцінюють у 13,9 млрд євро, при цьому 23,5% загальних витрат припадає на терапію осіб із ЦД (Bain et al., 2021). Численні дослідження свідчать, що значна кількість пацієнтів із COVID-19 страждають на ЦД, АГ та ССЗ одночасно, а отже, потребують відповідного лікування (Singh et al., 2020).

Як відомо, препаратами 1-ї лінії для зниження АТ в осіб із ЦД є іАПФ або БРА, при цьому саме БРА є патогенетично зумовленою терапією. Своєю чергою з-поміж представників БРА слід виділити валсартан, серед переваг якого над іншими сартанами варто відзначити такі:

- найбільша доказова база щодо впливу на прогноз життя пацієнта із ССЗ та найширші показання для застосування;

- єдиний сартан із доведеною ефективністю лікування осіб із гострим інфарктом міокарда;
- метаболізм без участі цитохрому Р450 (можливість безпечного призначення з іншими кардіологічними препаратами, метаболізм яких пов'язаний із Р450);
- не потребує попереднього метаболізму в печінці;
- позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обмін;
- ефективно знижує АТ протягом 24 год при одноразовому прийманні, зокрема позитивно впливає на нічне зниження АТ у хворих non-dipper у 73% випадків;
- гіпотензивний ефект не залежить від часу застосування.

Для пацієнтів із ЦД з метою утримання показників АТ доцільним є призначення препарату **Тіара Дуо** – двокомпонентної комбінації валсартану (80-160 г) та гідрохлортиазиду (12,5 мг) із підтвердженою біоеквівалентністю референтному препарату Ко-Діован за участю здорових добровольців.

Своєю чергою **Тіара Тріо** – трикомпонентна комбінація амлодипіну (5 або 10 мг), валсартану (160 мг) та гідрохлортиазиду (12,5 мг) із підтвердженою біоеквівалентністю референтному препарату Ексорж НСТ, що характеризується взаємодоповнювальною антигіпертензивною дією складових та є доцільною терапією для пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Я.А. Саєнко зауважила, що статини були запропоновані як корисні препарати у хворих на COVID-19 переважно через їх здатність зменшувати ускладнення внаслідок наявного атеросклеротичного ССЗ (стабілізувати нальот атерому та знижувати ССЗ і смертність). Також статини мають протизапальні й імунomodulatory ефекти, які можуть допомогти запобігти гострому пошкодженню легень при COVID-19 (Reiner et al., 2020).

Розувастатин сприяє підвищенню ЛПВЩ та зниженню ЛПНЩ, при цьому його метаболізм відбувається без участі цитохрому Р450. Саме завдяки розувастатину можна уникнути кардіоваскулярних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Превентор – препарат розувастатину із підтвердженою біоеквівалентністю оригінальному засобу Крестор. **Превентор** дозволяє ефективно контролювати підвищений рівень ХС ЛПНЩ, загального ХС, тригліцеридів тощо (Кравчук та співавт., 2019).

Неврологічні маски COVID-19 та постковідного синдрому



Професорка кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Тетяна Миколаївна Слободін зауважила, що пандемія змінила уявлення про контроль над здоров'ям та звернула увагу на фактори ризику неврологічних проявів COVID-19, як-то куріння, вік, генетична схильність, наявні неврологічні розлади та інші супутні захворювання. Своєю чергою до неврологічних проявів COVID-19 належать м'які (аносмія, алгезія), помірні (посіпування, судоми) та тяжкі (енцефалопатія, гостра некротизувальна енцефалопатія, гострий респіраторний дистрес-синдром, гіперцитокінемія).

Прямим впливом вірусу SARS-CoV-2 на нервову систему може бути некротичний енцефаліт, що на МРТ нагадує автоімунний та клінічно проявляється когнітивними порушеннями, які прогресують аж до коми. У такому разі доцільним є своєчасне призначення імуноглобулінів.

На тлі інфекції COVID-19 активуються віруси герпесу, які провокують герпетичні менінгоенцефаліти або автоімунні захворювання, що потребує призначення плазмаферезу чи імуноглобулінів.

Крім того, можливий розвиток неврологічних ускладнень тяжких системних патологій, що призводить до гіперкоагуляції, гіпоксичної метаболічної енцефалопатії внаслідок гіпоксії легень, а також погіршення стану осіб із вже наявними неврологічними розладами. Примітно, що цитостатики та імуноглобуліни, які приймають пацієнти з міастенією, захищають їх від тяжкого перебігу COVID-19 на відміну від випадків, коли такі хворі застосовують лише глюкокортикоїди або інгібітори холінестерази.

У пацієнтів із хворобою Паркінсона, що перебувають на антибіотикотерапії, розвиваються симптоми з боку шлунково-кишкового тракту через негативний вплив на кишкову мікрофлору, через що втрачає ефективність протипаркінсонічне лікування (препарати леводопи), яке доцільно продовжувати після корекції дисбіотичних порушень.

В осіб із когнітивним дефіцитом COVID-19 погіршує стан (наприклад, помірні когнітивні порушення перетворюються на деменцію), що певною мірою пов'язано з неадекватною терапією у гострому періоді. Загалом ті чи інші препарати, що використовують

для лікування COVID-19, можуть обтяжувати неврологічні порушення.

Можливими механізмами передачі вірусу SARS-CoV-2 до ЦНС є нюховий епітелій, моноцити/макрофаги, клітини ендотелію, периферичні нерви.

Серед поширених неврологічних маніфестацій при COVID-19 слід виділити:

- запаморочення (19,3%);
- головний біль (17,1%);
- ураження свідомості (14,8%);
- зниження смаку (5,6%), нюху (5,1%);
- ураження скелетних м'язів (19,3%);
- ішемічний інсульт (5,7%);
- геморагічний інсульт (1,13%).

Зокрема, за останніми даними, ішемічний інсульт не є поширеним ускладненням COVID-19 (Hughes et al., 2021). Його частота коливається в межах 1,48-2,2% серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. При цьому було зафіксовано навіть зменшення кількості випадків під час пандемії. Є припущення, що така ситуація, імовірно, пов'язана з страхом щодо інфікування на тлі зниження частоти минулих ішемічних атак, легких чи помірних інсультів, а заходи з фізичного дистанціювання можуть заважати своєчасному засвідченню інсульту (AAN, 2021). Водночас геморагічний інсульт асоційований із п'ятикратним зростанням ризику смертності серед хворих на COVID-19.

У пацієнтів молодого віку з COVID-19 та інсульту спостерігаються антифосфоліпідний синдром та підвищення антитіл до глікопротеїну β₂, що потребує подальшого вивчення. Своєю чергою тривалий COVID-19 супроводжується гетерогенними постгострими інфекційними ускладненнями, які часто стосуються кількох систем організму, впливаючи на функціонування і якість життя хворих від легкого до важкого ступеня. Пацієнти можуть відчувати рецидивно-ремітувальні симптоми, як-от головний біль, порушення сну, невропатії, запаморочення, швидка стомлюваність, підвищення температури тіла, когнітивні порушення тощо (Davis et al., 2020).

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, що вже мали депресивний епізод до хвороби. Погіршення їхнього стану потребує не «звичайної» корекції постковідного синдрому, а втручання психіатра. Тобто для кожного пацієнта із неврологічною симптоматикою після COVID-19 необхідно застосовувати індивідуальний підхід.

Як зазначила спікерка, ендотелій є «ахіллесовою п'ятою» при COVID-19 (Bernard et al., 2020; Gladka et al., 2020). Відповідно, стабілізація функції ендотелію може бути одним із завдань лікування попри припинення реплікації вірусу. Важливе проведення терапії супутніх захворювань (що є факторами ризику розвитку ендотеліальної дисфункції) із застосуванням статинів, іАПФ, БРА, антиоксидантів (Nagele et al., 2020).

Згідно з даними дослідження за участю 3762 респондентів із 56 країн, 85,1% у постковідний період відзначали «затуманення мозку» (brain fog) та когнітивну дисфункцію (Davis et al., 2020). Це пов'язано з тим, що одним із механізмів, що лежать в основі постковідного синдрому, є нейрозапалення, тож пацієнти відзначають порушення з боку як короткотривалої, так і довготривалої пам'яті.

Отже, пандемія змінила ментальне здоров'я: відсоток дорослих, які повідомляли про симптоми тривожного та/або депресивного розладу, за період із січня по червень 2019 р. становив 11%, тоді як за січень 2021 р. – 41,1% (Panchal et al., 2021). У деяких випадках ситуацію ускладнює зловживання алкоголем з метою зняття стресу через пандемію.

Натомість модифікація факторів ризику, серед яких низький рівень освіти, АГ, куріння, ожиріння, депресія, гіподинамія, ЦД, соціальна ізоляція, надмірне вживання алкоголю, травми голови, забруднення повітря тощо, може запобігти або відстрочити прояви деменції до 40% (Livingston, 2020).

Зокрема, відомо, що багата на холін дієта захищає мозок від хвороби Альцгеймера, оскільки він гальмує активацію мікроглії. Препарат **Альфахолін** (холіну альфосцерат) можна застосовувати як у пероральній формі (по 1 флакону розчину двічі на добу, середня тривалість – шість місяців), так і у вигляді розчину для ін'єкцій у пацієнтів із психоорганічним синдромом на тлі інволюційних та дегенеративних процесів у головному мозку, при наслідках цереброваскулярної недостатності або первинних/вторинних когнітивних розладах у літніх пацієнтів, таких як проблеми з пам'яттю, сплутаність свідомості, дезорієнтація, зниження мотивації та ініціативності, здатності до концентрації уваги тощо. Також препарат призначають при порушеннях поведінки та афективної сфери в осіб похилого віку, як-то емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія.

Підготувала **Олександра Демецька**

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. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач відділу мікрохірургії та реконструктивної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

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

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

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

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

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

Газета віддрукована в ТОВ «СТУДІЯ 69»,
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11.
Підписано до друку: травень 2021 р.
Замовлення № 140052021. 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 — 105 грн
• на 6 місяців — 315 грн
• на 12 місяців — 630 грн

- Для редакційної передплати на видання необхідно:
- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA283052990000026001000107530 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 305299, 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

Отримував платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA283052990000026001000107530

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299

Платник: П.І.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців (2021 р.)	
(передплатний індекс — 37639)		

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

Отримував платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA283052990000026001000107530

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299

Платник: П.І.Б.

Почтовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»	 місяців (2021 р.)	
(передплатний індекс — 37639)		

Підпис платника _____ Дата «___» ____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦЯ

Касир

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

IMF XII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

HCM МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ
МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Х ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
ВІПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСВІДІВ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ICM II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
З ЛАБОРАТОРНОЇ МЕДИЦИНИ

За підтримки: Комітет Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, медичної допомоги та медичного страхування; Міністерства охорони здоров'я України; Київської міської державної адміністрації

Генеральний партнер: Canon Офіційний партнер:

25–27 травня 2021 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ
Виставковий Центр «КиївЕкспоПлаза»
Київська обл., с. Березівка
вул. Амстердамська, 1

Організатори: ВАКХАМ, LMT, Київський виставковий центр

ВЕСЬ СПЕКТР МЕДИЧНОГО ТА ЛАБОРАТОРНОГО ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРНО, НОВІНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ І ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН	25	50	НАУКОВИХ ЗАХОДІВ
ЕКСПОНЕНТІВ	250	500	ДОПОВІДАЧІВ
ВІДВІДУВАЧІВ	10 000	100	ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ
ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДНЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках: +38 (099) 532-40-35, med@lmt.kiev.ua
З питань участі у конгресах: +38 (067) 427-38-86, marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

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 Exhibition & Conference
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

Організатор: PREMIER in partnership with MTEC, IFE

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

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

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Ефективність антигіпертензивних препаратів як монотерапії або у складі комбінованого лікування: метааналіз клінічних досліджень	3
Функціональна діагностика серцево-судинних захворювань	13
Аналіз ефективності та безпеки оральних антикоагулянтів для тривалого лікування фібриляції передсердь у пацієнтів похилого віку	17
Діагностика та лікування фібриляції передсердь: огляд клінічного випадку	19
Висвітлення нових даних стосовно антиагрегантної терапії при ГКС: 1-й день, 1-й місяць, 1-й рік	26
Аналіз безпеки статинів: перспективні дані сучасних досліджень	33
Ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом	34
Сучасні можливості застосування валсартану в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією О.О. Ханюков, О.В. Смольянова	39
Передсердні та шлуночкові порушення серцевого ритму: що варто знати сімейному лікарю?	43
Антиангіальна терапія стабільної ІХС: вибір лікаря-практика А.Ф. Лисенко, О.І. Моїсєєнко	45
Оптимізація антигіпертензивної терапії: ефективно, тому що зручно С.М. Коваль	55
Органопротекція при лікуванні артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря	58
Зміни на електрокардіограмі при порушенні електролітного балансу внаслідок впливу фізичних факторів та препаратів: звертаємося до підручника	59

РЕВМАТОЛОГІЯ

Місце JAK-інгібіторів у сучасній стратегії лікування ревматоїдного артриту	10
Отрута, що лікує: ефективна терапія остеоартриту місцевим препаратом на основі зміїної отрути Д.Г. Рекалов	24
Ефективне та безпечне знеболення при ревматоїдному артриті: основні мішені терапії	31
Голімумаб у практиці лікаря-ревматолога: доведені факти та нові можливості	37

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Маски COVID-19: аналіз клінічних випадків	5
Артеріальна гіпертензія та ураження нирок: погляд кардіолога і нефролога	21
Як зберегти життя коморбідного пацієнта з подагрою в еру COVID-19?	23
Амбулаторне ведення пацієнта із хронічною серцевою недостатністю зі схильністю до затримки рідини та нирковою дисфункцією	29
Ведення пацієнтів із ревматологічними автоімунними, запальними та метаболічними захворюваннями кісток на тлі COVID-19	41
Аспекти лікування безсимптомної гіперурикемії та подагри	44
Коронавіруси та серцево-судинна система: складні аспекти взаємозв'язку	49
Коморбідність при остеоартриті: раціональний підхід до вибору терапії	56

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 чорезшкірної 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 ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад: діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:

- із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чорезшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)
- із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST**, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

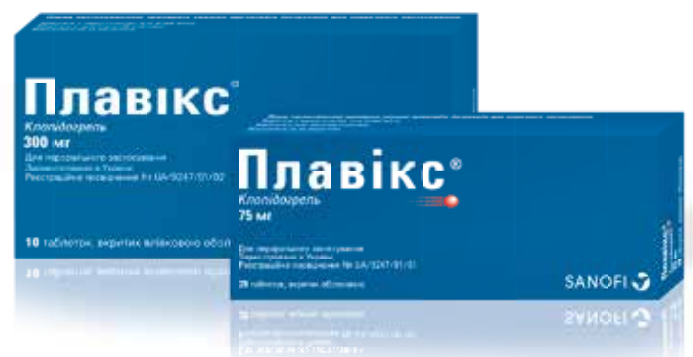
Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь. Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну 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 (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДАСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилинська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)

Місце JAK-інгібіторів у сучасній стратегії лікування ревматоїдного артриту

Продовження. Початок на стор. 1.

У лікуванні автоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит (РА), за останнє десятиліття вдалося досягти значних успіхів завдяки розробці біологічних засобів, спрямованих на запальні цитокіни. Нещодавній прогрес у терапії РА був пов'язаний з інгібіторами янус-кінази (JAK) – доступних та ефективних пероральних хворобомодифікуювальних препаратів (ХМП) нового покоління. Ефективність та безпеку окремих представників зазначеної групи ліків було всебічно розглянуто під час науково-практичної конференції у форматі онлайн «Коморбідність у ревматології: особливості діагностики та лікування» (17–19 березня 2021 року).

Стратегія лікування РА



Про особливості стратегії терапії хворих на РА розповів **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко**. Як зауважив доповідач, протягом останніх десятиріч стратегії лікування РА змінювалися. Якщо у 80-х рр. минулого століття ключовою метою терапії була боротьба з болем та скутістю, а основним її принципом – зменшення симптомів, то у 90-х рр. на перший план вийшли зменшення структурних пошкоджень та уповільнення інвалідизації.

Початок 2000-х рр. ознаменувався впровадженням у практику інгібіторів фактора некрозу пухлин (ФНП), які зробили реальністю досягнення стійкої ремісії / низької активності захворювання. Вже з 2010 р. предметом активного обговорення стали проблеми коморбідності, попередження наслідків хвороби та зменшення смертності, а цільовою терапією РА – стратегія «лікувати до цілі» (*treat to target, T2T*), основною метою якої є досягнення ремісії (Smolen et al., 2010). При цьому розглядаються певні часові обмеження – 3–6 місяців після встановленого діагнозу, оскільки далі відбуваються незворотні зміни, які суттєво зменшують ефективність лікування та погіршують прогноз. Якщо ремісії досягти не вдається, альтернативною метою є низька активність захворювання на мінімальних компонентах медикаментозного лікування та збереження таких умов протягом тривалого часу.

Разом із досягненням клінічної ремісії або низької активності захворювання поліпшення якості життя є ключовим принципом цільового лікування РА.

Лікувальну стратегію T2T без суттєвих змін було переглянуто 2016 р. (Smolen et al., 2016). Рекомендовано кожні 1–3 місяці переглядати терапію з метою якнайшвидшого досягнення ремісії / стійкої низької активності РА та підтримки прийнятного клінічного профілю захворювання. При цьому необхідним є регулярний моніторинг активності хвороби та прогнозу РА.

З цієї метою слід проводити комплексну оцінку активності за індексами ACR20, ACR50, ACR70, DAS28, CDAI, JADAS, аналіз прогнозу за ревматоїдним фактором, ерозіями на рентгенограмі, а також порушення функцій та позасуглобових проявів. В Україні, відповідно до Універсального протоколу ведення пацієнтів із РА (2014), критерії активності захворювання визначають за індексами SDAI, CDAI та DAS28, при цьому сьогодні найбільш доказово обґрунтованим та уніфікованим для використання у клінічній практиці залишається DAS28.

Зазначена стратегія активно впроваджувалася протягом останнього десятиріччя та впевнено продемонструвала свою результативність. Пацієнти з РА мають підвищений рівень смертності порівняно із загальною популяцією, переважно через серцево-судинні (СС) та інші супутні захворювання, а також інфекції. Натомість своєчасне застосування сучасних ХМП сприяє підвищенню ефективності лікування та покращує прогноз (Jacobsson et al., 2007).

Янус-кінази та їх інгібітори

Засоби фармакотерапії РА еволюціонували від препаратів для симптоматичного лікування, комбінованої та біологічної терапії ХМП до інгібіторів JAK (Roder et al., 2015). Останні отримали свою назву на честь Януса із двома обличчями, оскільки JAK мають два майже ідентичних домени, що переносять фосфат. Один із них характеризується кіназною активністю, а другий негативно регулює кіназну активність першого.

Наразі відомо чотири представники цього класу ферментів – JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 (тирозинкіназа-2), що функціонують разом для передачі сигналів із поверхні клітини до ядра (Fragoulis et al., 2019). Вони є внутрішньоклітинними

нерецепторними тирозинкіназами, що регулюють сигнальні шляхи. При цьому для кожного цитокіну існує власна комбінація JAK, яка має біологічне значення щодо множинних патофізіологічних мішеней (як-то Т-клітинний гомеостаз, запалення, гранулоцитопоез, антивірусні властивості, вроджений імунітет тощо).

Загалом JAK-кінази залучені до широкого спектра імунних і клітинних функцій, таких як проліферація та диференціювання клітин, їхня міграція й апоптоз, проти-/прозапальні ефекти, гематопоез, вроджений і набутий імунітет. Багато цитокінів та факторів росту перетинаються на сигнальному шляху JAK, при цьому кіназ усього чотири, що дає можливість препаратам із селективним впливом на одну чи декілька кіназ зумовлювати однаковий клінічний результат.

На даний час розроблено низку JAK-інгібіторів, деякі з яких вже зареєстровані та використовуються у клінічній практиці, а деякі ще перебувають у тій чи іншій фазі клінічних випробувань. В Україні для лікування РА затверджений перший пероральний JAK-інгібітор тофацитиніб (Ксельяз, Pfizer).

JAK-інгібітори мають унікальний механізм дії, спрямований на сигналювання багатьма цитокінами одночасно в межах шляху JAK-STAT, тоді як біологічні антиревматичні ХМП (бХМАРП) впливають на окремий запальний цитокін / клітинну функцію (Fragoulis et al., 2019). JAK-інгібітори ефективні при невідлому лікуванні іншими ХМП, зокрема бХМАРП, до того ж серед їхніх переваг варто відзначити простоту застосування (пероральна форма), швидкий початок дії (вже через два тижні від початку терапії) та сприятливу переносимість, зіставну із бХМАРП (Taylor, 2019).

Щодо пріоритетів у формуванні медикаментозної стратегії лікування хворих на РА, доцільним варіантом ініціації терапії є метотрексат (MT) (EULAR, 2019). Якщо мети не досягнуто, додають бХМАРП чи таргетний синтетичний ХМАРП (сХМАРП). Коли ж мети все одно не вдалося досягти, варто перевести пацієнта на інший клас препаратів (ACR, 2020). Доцільно зауважити, що JAK-інгібітори не є бХМАРП, тому вони не викликають продукцію антитіл до препарату. Монотерапія JAK-інгібіторами ефективна, але не настільки, як комбіноване лікування. У пацієнтів, що добре переносять MT, комбіноване застосування JAK-інгібітора та MT – краще рішення, ніж перехід на монотерапію. Натомість у пацієнтів, що погано переносять MT, монотерапія JAK-інгібіторами є доцільною (Choy et al., 2019).

Тофацитиніб: перший та найбільш вивчений JAK-інгібітор

Тофацитиніб є першим та найбільш вивченим пероральним JAK-інгібітором. За кількістю досліджень, що були проведені із залученням хворих на різні форми РА, зокрема, резистентних до MT та біологічних засобів, тофацитиніб (Ксельяз) є безумовним лідером серед інших JAK-інгібіторів.

Щодо JAK-інгібітора тофацитинібу, доступно до 9,5 років довгострокових даних з ефективності та безпеки при лікуванні РА.

Тофацитиніб – пан-JAK-інгібітор (JAK1/3-інгібітор із незначною активністю щодо JAK2 та TYK2, затверджений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) та Європейським агентством із лікарських засобів (EMA). Тофацитиніб затверджений у більш ніж 90 країнах за показанням РА, – його застосовують 208 тис. пацієнтів (Winthrop et al., 2016).

JAK-інгібітори, зокрема тофацитиніб, рекомендовано міжнародними асоціаціями ревматологів для лікування РА – Американською колегією ревматологів (ACR, 2015) та Європейською антиревматичною лігою (EULAR, 2019).

У реальній клінічній практиці встановлено, що ефективність тофацитинібу стосовно досягнення частоти ремісії за DAS28 та CDAI є такою самою, як при застосуванні

біологічних препаратів протягом 16 місяців спостереження (Bird et al., 2020). Частка пацієнтів, які отримували монотерапію тофацитинібом, була вищою як на початкових етапах лікування, так і через 19–26 місяців, ніж при використанні бХМАРП (Bird et al., 2020).

Було проведено обсерваційне когортне дослідження за участю хворих на РА, які застосовували терапію тофацитинібом, інгібіторами ФНП (n=1862), бХМАРП (n=1355) та JAK-інгібіторами (n=806). За отриманими даними, ризик припинення лікування інгібіторами ФНП внаслідок неефективності, побічних явищ тощо підвищувався за відсутності супутньої терапії традиційними синтетичними базисними препаратами, на відміну від використання інших біологічних агентів та тофацитинібу (Finckh et al., 2020).

У 2020 р. було опубліковано декілька досліджень, за результатами яких тофацитиніб у вигляді монотерапії або в комбінації з MT є менш витратним лікуванням порівняно з бХМАРП. Лікування тофацитинібом у межах терапії 2-ї або 3-ї лінії після MT може бути дешевшим, ніж приймання тофацитинібу як 4-ї лінії після невдалого застосування двох інгібіторів ФНП (Angelini et al., 2020).

Проблеми відповідей на терапію РА



Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д. мед. н. професорка **Світлана Іванівна Сміян** висвітлює проблеми відповіді на терапію РА та вплив тофацитинібу за даними клінічних досліджень. За словами спікерки, ефективність терапії оцінюють через три місяці, оскільки зниження активності РА

на тлі лікування протягом перших трьох місяців асоційоване з розвитком ремісії через 12–24 місяці.

Аналізуючи результати досліджень щодо ефективності імунобіологічної терапії (ІБТ), можна зробити висновок, що наявні схеми лікування не є дієвими для всіх пацієнтів, а бХМАРП, що потребують парентерального введення, не завжди доступні. Лише 20–30% осіб досягають поліпшення за ACR20 протягом 1-го року лікування. Незважаючи на доступні таргетні бХМАРП (наприклад, інгібітори ФНП, інтерлейкіну та Т-/В-клітин), деякі пацієнти з активним, неконтрольованим захворюванням не можуть отримувати ці методи терапії, втрачають клінічну відповідь, інші схильні також до неприйнятних ризиків.

За рекомендацією EULAR, РА вважається таким, що важко піддається лікуванню у разі неефективності ≥ 2 біологічних або синтетичних ХМАРП. Своєю чергою до ознак, що свідчать про активне/прогресувальне захворювання (визначаються як ≥ 1), відносять щонайменше помірну активність патології (відповідно до затверджених показників, зокрема $> 3,2$ за DAS28-ESR або > 10 за CDAI), ознаки/симптоми (включно з гострофазовими показниками та візуалізацією), які вказують на активну фазу хвороби, неможливість зменшити лікування глюкокортикостероїдами (ГК) ($7,5$ мг/добу), швидке рентгенографічне прогресування, наявність симптомів РА, що знижують якість життя навіть за умов добре контрольованого захворювання відповідно до зазначених стандартів. Нарешті, РА вважається таким, що важко піддається терапії, якщо контроль ознак/симптомів сприймається ревматологом та/або пацієнтом як проблематичний (Gyorgy et al., 2021).

Серед пацієнтів із РА близько 10% все ще важко піддаються лікуванню (через стійкість до декількох препаратів, наявність супутньої патології, соціально-економічні причини), що свідчить про необхідність персоніфікованого підходу (Takanashi et al., 2021). Своєю чергою до проблем визначення таргетної ІБТ можна віднести меншу ефективність у реальній клінічній практиці порівняно із клінічними дослідженнями, низький ефект монотерапії, розвиток вторинної неефективності внаслідок імуногенності (синтез антитіл до препарату), можливість нестабільності складу при зміні умов виробництва, особливим вимоги до зберігання та транспортування, високу вартість виробництва, парентеральний шлях введення – постін'єкційні й постінфузійні реакції, незручність для деяких пацієнтів тощо (Kay et al., 2011).

Отже, існує необхідність у терапії РА з альтернативними механізмами дії та формою випуску препаратів, щоб забезпечити хворим додаткові терапевтичні можливості та підвищити прихильність до лікування.

**Ефективність тофацитинібу
за даними клінічних досліджень**

Тофацитиніб використовується як препарат другої лінії з 2015 р. та включений до рекомендацій EULAR як таргетний синтетичний біологічний препарат, що показав свою ефективність в осіб із РА (EULAR, 2019). Якщо порівняти перелік необхідних обстежень перед призначенням ІБТ та тофацитинібу, слід зазначити, що для пацієнтів, які отримують тофацитиніб, додатково потрібне виконання ліпідограми, тоді як у разі призначення ІБТ слід постійно контролювати виникнення туберкульозу.

Тофацитиніб призначають перорально у дозі 5 мг двічі на добу; він швидко поглинається із T_{max} 0,5-1,0 год та має період напіввиведення 3,2 год. В умовах *ex vivo* було показано, що тофацитиніб знижує експресію гена інтерлейкіну (ІЛ)-6 у період 12-24 тижнів, здійснюючи змінний вплив на гени ІЛ-8, ФНП- α та ІЛ-10. Тофацитиніб знижує всі прозапальні цитокіни, *in vitro* зменшує експресію коштикульовальних молекул CD80 та CD86 та запобігає вивільненню інтерферону І типу (Tanaka et al., 2012). Лікування тофацитинібом строком до шести місяців асоційоване з дозозалежним ефектом щодо зменшення природних клітин-кілерів та збільшення кількості В-клітин.

Окрім того, тофацитиніб продемонстрував високу ефективність у межах клінічних досліджень у пацієнтів із РА (n=23613) тривалістю від 6 місяців до 9,5 років, зокрема осіб із високою активністю РА та таких, що погано відповіли на попередню терапію; переважно це були жінки віком 50-55 років із перебігом хвороби від 3 до 8 років, які приймали значну кількість супутніх нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та системних ГК.

Ефективність тофацитинібу було також підтверджено за показником ACR50, який був супутньою первинною кінцевою точкою у дослідженні ORAL Strategy (Fleischmann et al., 2017). Тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на добу був набагато дієвішим, ніж МТ у МТ-наївних пацієнтів, а також тих, хто не відповідав на МТ. До того ж тофацитиніб продемонстрував еквівалентну ефективність з адалімумабом, зокрема у хворих, які не показали клінічної відповіді на ІБТ.

Частка пацієнтів, які відповідали критерію ACR70 у дослідженні ORAL Start, була також вищою у групі тофацитинібу порівняно із застосуванням МТ та ІБТ, зокрема із групою адалімумабу (Lee et al., 2014). Окрім того, на користь ефективності тофацитинібу у дозі 5 мг двічі на добу свідчить той факт, що кількість хворих із ремісією за DAS28 була удвічі більшою на тлі використання тофацитинібу порівняно із МТ, а також однакова у групах тофацитинібу та адалімумабу + МТ (Lee et al., 2012; Cohen et al., 2019).

Щодо досягнення відповіді за DAS28 у пацієнтів із низькою активністю РА, за цим показником тофацитиніб майже удвічі випереджав МТ та був еквівалентний з адалімумабом. Близько 50% пацієнтів, які приймали тофацитиніб у дозі 5 мг два рази на добу, досягли відповіді за DAS28(CRP)-ремісією, що була вищою, ніж на тлі бХМАРП та ІБТ, а частка осіб, що досягли відповіді за DAS28(CRP)-низькою активністю, становила 41% (Cohen et al., 2019).

На додаток, клінічну ефективність тофацитинібу в зазначених дослідженнях було підтверджено за шкалою оцінки якості життя (HAQ-DI).

Певний інтерес також представляють порівняльні плацебо-контрольовані випробування тофацитинібу та адалімумабу. Зокрема, було показано, що тофацитиніб + МТ за часткою відповіді згідно з ACR20 продемонстрував кращі результати, ніж адалімумаб + МТ (van Vollenhoven et al., 2012). До того ж прогресування РА за рентгенологічними ознаками в пацієнтів, які отримували тофацитиніб у дозі 5 мг двічі на добу, було майже у сім разів меншим, ніж у тих, що лікувалися МТ упродовж шести місяців (зазначена тенденція спостерігалася протягом року).

Таким чином, у міжнародних дослідженнях було підтверджено клінічну та рентгенографічну ефективність тофацитинібу в дозі 5 мг два рази на добу в осіб із РА (Angelini et al., 2020).

Безпека тофацитинібу: на що звернути увагу?

Старший науковий співробітник відділу коронарних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Олена Олексіївна Гармish детально зупинилася на профілі безпеки тофацитинібу. Лекторка зазначила, що, відповідно до даних Американського реєстру Corona RA 2012-2017 рр., який оцінював частоту виникнення серйозних інфекцій, туберкульозу, СС-подій, онкологічних захворювань, гастроінтестинальних перфорацій та *Herpes Zoster* серед пацієнтів, що отримували тофацитиніб й інші сХМАРП або бХМАРП, тофацитиніб вірогідно відрізнявся лише за частотою розвитку інфекції *Herpes Zoster* (ACR/ARNP, 2018).

Довгострокові (9,5 років спостереження) дані всіх клінічних досліджень тофацитинібу свідчать про те, що препарат не підвищує ризик шлунково-кишкових перфорацій, венозних/артеріальних тромбозів і тромбоемболій, інфаркту міокарда (ІМ), інсульту, СС-смерті, загальної летальності, туберкульозу й опортуністичних інфекцій, натомість підвищує імовірність серйозних побічних реакцій та інфекцій, а також *H. zoster* (Cohen et al., 2020). Варто зауважити, що серйозна побічна реакція – це та подія, що призводить до госпіталізації, необхідності застосування внутрішньовенних протівірусних чи антибактеріальних препаратів або закінчується незворотними, несприятливими наслідками.

Під час аналізу довгострокової безпеки тофацитинібу у спектрі серйозних наслідків було зазначено пневмонії (n=124), *H. zoster* (n=43), сечові інфекції (n=31), целюліт (n=31). При цьому розвиток тяжких інфекцій корелював із рівнем лімфоцитів: якщо він становив <500 клітин/мкл, ймовірність побічних реакцій збільшувалася у 7,1 раза, якщо коливався у межах $\geq 500 < 2000$ клітин/мкл, ризик знижувався удвічі (2,5-3,5). Останнє зумовлює необхідність моніторингу рівня лімфоцитів у пацієнтів, що приймають тофацитиніб, як перед початком, так і під час терапії. До позитивних аспектів слід віднести відсутність кумулятивного наростання ризику інфекції.

Стосовно *H. zoster*, серед факторів ризику розвитку інфекції слід відзначити літній вік, регіон проживання (Азія), куріння, приймання ГК тощо. Також варто зауважити, що *H. zoster* є найчастішою інфекцією, на яку щорічно хворіє 1 млн осіб (50% віком ≥ 60 років). *H. zoster* становить 44% опортуністичних інфекцій серед осіб, що приймають ХМАРП, МТ та інгібітори ФНП. Ризик повторного епізоду складає близько 5% (Pinchinat, 2013). Також відомо, що ймовірність розвитку *H. zoster* є значно більшою при використанні ГК та залежить від віку пацієнта, – в осіб після 50-60 років вона зростає у 10-20 разів відповідно.

Кардіоваскулярні події

У метааналізі шести рандомізованих клінічних досліджень (n=4076) оцінювали основні СС-ускладнення (MACE): ІМ, інсульт та СС-смерть (Charles-Schoeman et al., 2019). Загалом у когорті було зафіксовано 52 події, або 0,4 пацієнта / 100 пацієнто-років. Базовими предикторами були традиційні фактори ризику: вік, ожиріння, діабет, артеріальна гіпертензія, при цьому найбільш значущим – співвідношення холестерин (ХС) / ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВШ) та Апопротеїн (Апо)-А / Апо-В. Натомість активність захворювання, кількість залучених суглобів та приймання ГК у дозі 3,5-6,4 мг/добу жодним чином не впливали на MACE.

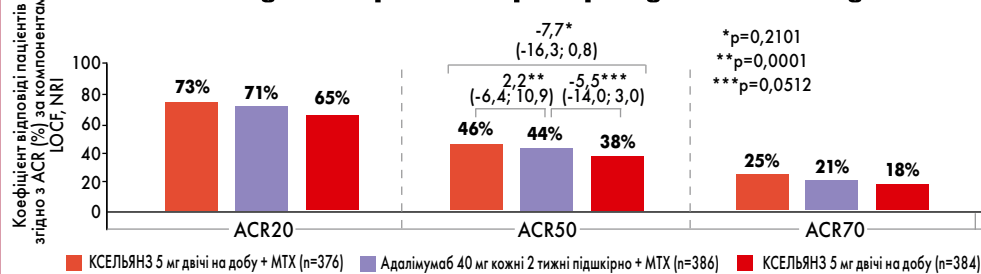
За даними інших досліджень показано, що підвищення ХС становить близько 20% від вихідного рівня за 24 тижні від початку застосування JAK-інгібіторів.

Під час тривалого лікування тофацитинібом зростає кількість пацієнтів, що приймали статини. Так, у дослідженні LTE вона збільшилася через два роки з 10 до 15%, а через вісім років від початку терапії – до 25% (Cohen et al., 2020).

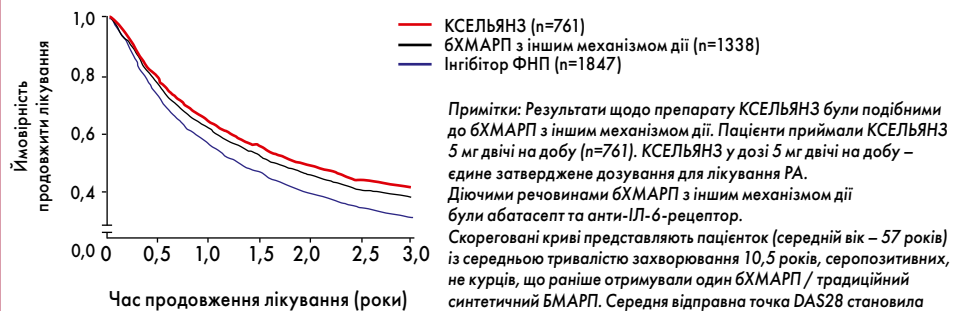
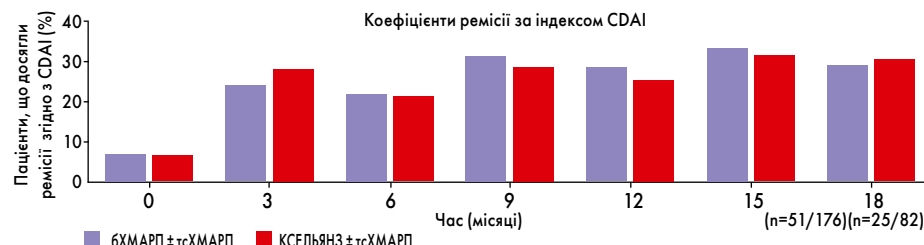
Тромбоз глибоких вен і тромбоемболію легеневої артерії при застосуванні JAK-інгібіторів (тофацитинібу та ін.) вивчали в 2020 р. у метааналізі 17 рандомізованих контрольованих досліджень (n=24 128). Частота венозної тромбоемболії (ВТЕ) становила 0,31 на 100 пацієнто-років. Ризик розвитку ВТЕ аналізували у хворих на РА, які перебували на лікуванні інгібіторами ФНП або сХМАРП. До проспективного спостереження у період 2009-2019 рр. було включено 11 094 пацієнти, кількість ВТЕ становила 116 випадків (0,26 на 100 пацієнто-років). При цьому венозні тромби розвивалися у хворих віком ≥ 65 років та при рівні С-реактивного протеїну ≥ 5 мг/л. Тобто вік і запальні захворювання підвищують ризик венозної тромбоемболії, тоді як збережена функція суглобів та приймання інгібіторів ФНП порівняно із сХМАРП – знижують (Schaefer et al., 2020).

При цьому згідно з даними шведського реєстру (n=46316) за період 2006-2017 рр. встановлено, що ВТЕ протягом одного року асоціювалася з активністю РА. Отже, чим вища активність захворювання, тим більшою є частота ВТЕ (Molander et al., 2020).

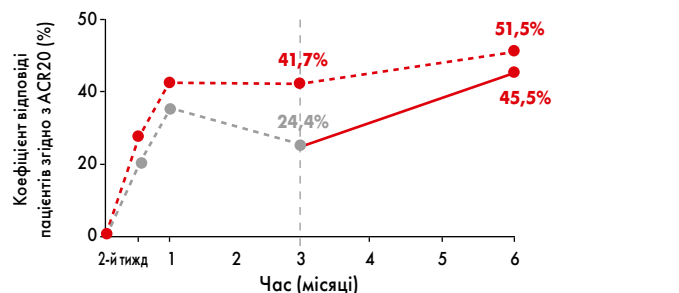
Таким чином, з огляду на вищезазначене, запорукою безпеки терапії тофацитинібом є скринінг на латентні вогнища інфекції, моніторингу рівня лімфоцитів протягом терапії, оцінка наявності факторів СС-ризiku, спостереження за динамікою ліпідного профілю та контроль своєчасного призначення статинів за показаннями, скринінг на наявність венозних тромбозів і корекція терапії.

Довідка «ЗУ»**Доведені переваги препарату Ксельянз: дані масштабних досліджень та реєстрів пацієнтів із РА****Рис. 1. Стратегія лікування пацієнтів відповідно до індексу ACR: дослідження MTX-IR**

Примітки: ¹ Величини p стосуються односторонніх порівнянь меншої ефективності (довірчий інтервал 98,34%) та мають бути <0,025 для підтвердження значущості. Адаптовано за Fleischmann et al., 2017

**Рис. 3. Загальне припинення приймання ліків: реєстр SCQM****Рис. 2. Аналіз даних із реальної клінічної практики відповідно до індексу CDAI: реєстр OPAL**

Примітки: Досліджувані групи не обмежувалися монотерапією та включали пацієнтів на супутньому лікуванні. Ремісію визначали як CDAI $\leq 2,8,9$. тХМАРП – традиційні синтетичні ХМАРП. Адаптовано за Bird et al., 2020

**Рис. 4. Ефективність пероральної терапії тофацитинібом за індексом ACR20 у пацієнтів із РА, які не показали клінічної відповіді на TNFi**

Адаптовано за Burmesterra et al., 2013

Ефективність антигіпертензивних препаратів як монотерапії або у складі комбінованого лікування: метааналіз клінічних досліджень

Початок на стор. 3

Антигіпертензивна ефективність комбінацій препаратів

Середнє зниження САТ при використанні досліджуваних комбінацій становило 20,2 мм рт. ст., при цьому найменш значуще — при лікуванні валсартаном/амлодипіном, лозартаном/ГХТЗ та периндоприлом/індапамідом. Найсуттєвішого зниження рівня САТ — більш ніж на 20 мм рт. ст. — було досягнуто на тлі застосування комбінацій олмесартану/амлодипіну, олмесартану/ГХТЗ, фелодипіну/метопрололу та валсартану/ГХТЗ; середнє зниження ДАТ становило 12,8 мм рт. ст. Усі досліджувані комбінації ліків знижували ДАТ більш як на 10 мм рт. ст., за винятком валсартану та амлодипіну, коли показник був -5,4 мм рт. ст. Тільки при застосуванні комбінації олмесартану й амлодипіну спостерігалось зниження ДАТ більш ніж на 15 мм рт. ст.

Антигіпертензивну ефективність різних комбінацій препаратів представлено на рисунку.

Характеристика пацієнтів відповідно до зниження АТ

Загалом жіноча стать та ІМТ >25 кг/м² були пов'язані зі зниженням САТ/ДАТ, більшим за середнє зменшення (-13,0/-9,8 мм рт. ст.). Афроамериканська раса асоціювалася з меншим, ніж середній показник, зниженням АТ. Щодо різних класів антигіпертензивних засобів, у жінок спостерігалось виразніше зниження АТ на тлі приймання тiazидних діуретиків, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) та комбінацій препаратів (середнє зниження АТ на 19,5/13,2 мм рт. ст.) порівняно з чоловіками. Підвищення ІМТ корелювало з більш значущим зниженням АТ у хворих при лікуванні БРА, блокаторами кальцієвих каналів (БКК) та комбінаціями препаратів порівняно з пацієнтами із нормальним ІМТ. Серед афроамериканців було виявлене менш виразне зниження АТ при лікуванні β-блокаторами порівняно з іншими етнічними групами.

Обговорення

Основні результати систематичного огляду та метааналізу частково узгоджуються з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) та звітом Восьмого об'єднаного національного комітету (JNC-8) із приводу того, що зниження АТ на тлі монотерапії антигіпертензивними засобами обмежене (James et al., 2014). Для досягнення більшого зниження АТ доцільно застосовувати комбінації препаратів, що підтверджено у згаданих вище документах.

Крім того, у настановах Національного інституту охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) та ESC рекомендований поетапний фармакологічний підхід без початку комбінованого лікування (Krause et al., 2011). Проте слід зауважити, що незначна частка пацієнтів досягає зниження АТ при застосуванні такої стратегії терапії, та більшість хворих все ж таки потребують призначення комбінованого лікування.

Було проведено кілька досліджень, в яких порівнювали ефективність найчастіше використовуваних антигіпертензивних препаратів. Метааналіз М.А. Paz et al. (2016) продемонстрував результати, подібні до отриманих J.P. Baguet et al. (2007) щодо ГХТЗ, амлодипіну та еналаприлу, а також різного зниження АТ на тлі приймання атенололу, лізиноприлу, верапамілу та дилтіазему. Однак ці дослідження були включені до простого метааналізу за відсутності метарегресії, а дані корегувалися лише за кількістю учасників, без урахування інших важливих характеристик, як-то АТ на момент включення у дослідження.

Крім того, проведене дослідження показує варіабельність впливу різних антигіпертензивних препаратів щодо зниження рівня САТ і ДАТ незважаючи на зіставний ефект у межах більшості класів. Тож для оцінки найліпшої відповіді пацієнта на антигіпертензивне лікування для досягнення терапевтичної мети необхідно враховувати відмінності між окремими препаратами одного класу. За результатами дослідження, найменше зниження АТ спостерігалось при використанні верапамілу та лізиноприлу порівняно з іншими препаратами. Найбільшу ефективність показали олмесартан і бісопролол. Отримані докази узгоджуються з даними метааналізу (n=4892), за якими олмесартан продемонстрував кращий ефект у зниженні АТ, ніж лозартан і валсартан (Wang et al., 2012).

Було доведено, що всі проаналізовані комбінації лікарських засобів забезпечували зниження рівня САТ >20 мм рт. ст. і ДАТ >10 мм рт. ст. Тож їх можна розглядати як стратегію першого вибору, якщо метою терапії є подібне зниження АТ. Деякі комбінації препаратів асоціювалися з суттєвішим зниженням АТ, ніж інші, що слід враховувати при прийнятті рішення щодо оптимального лікування.

Окрім того, зниження АТ варіювало залежно від певних фенотипових характеристик популяції. Так, афроамериканська раса та нормальна вага були пов'язані з гіршою відповіддю на антигіпертензивні препарати. Жінки демонстрували кращу відповідь на антигіпертензивні засоби загалом і тiazидні діуретики, БРА та їх комбінації зокрема. Agarwal et al.

(2013) також показали, що жінки мали кращу відповідь на комбінації препаратів (БКК + олмесартан і тiazидні діуретики + олмесартан), ніж чоловіки.

На додаток, М.А. Weber et al. (2013) виявили вищу серцево-судинну захворюваність та смертність у пацієнтів з ожирінням, які отримували беназеприл/ГХТЗ, порівняно з особами із нормальною вагою; ці відмінності зникли, коли хворі застосовували беназеприл/амлодипін. Результати поточного метарегресійного аналізу показали тісний зв'язок між ІМТ >25 кг/м² та загальним зниженням АТ, а також між ІМТ >25 кг/м² та зниженням АТ на тлі лікування БКК, БРА та їх комбінаціями. Було виявлено, що пацієнти з надмірною вагою краще відповідали на комбіноване антигіпертензивне лікування порівняно з іншими когортами хворих. Це слід враховувати при виборі оптимальної терапії для таких пацієнтів.

Зазвичай антигіпертензивну комбіновану терапію рекомендовано починати не лише при АГ 2-го ступеня, але й у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, пов'язаним із наявністю факторів ризику, хронічних захворювань нирок або субклінічних судинних патологій. Згідно з результатами поточного метааналізу, цю рекомендацію, імовірно, слід поширити на осіб з ожирінням.

Висновки

Систематичний огляд та метааналіз М.А. Paz et al. (2016) були присвячені оцінці зниження АТ, досягнутого за допомогою найчастіше використовуваних препаратів для лікування АГ. Отримані результати показали, що очікуване середнє зниження АТ при монотерапії загалом становило 10-15 мм рт. ст. для САТ і 8-10 мм рт. ст. для ДАТ. Застосування комбінацій препаратів у середніх/високих дозах забезпечувало зниження АТ на 20-25/10-15 мм рт. ст. Було виявлено, що зниження рівня САТ/ДАТ більш ніж на 20/10 мм рт. ст. навряд чи вдасться досягти на тлі монотерапії.

Таким чином, усі проаналізовані комбінації антигіпертензивних засобів забезпечували краще зниження АТ порівняно з монотерапією. Найбільш значущого зниження рівня САТ — більш ніж на 20 мм рт. ст. — було досягнуто на тлі застосування комбінацій олмесартану/амлодипіну, олмесартану/ГХТЗ, фелодипіну/метопрололу та валсартану/ГХТЗ, при цьому середнє зниження ДАТ становило 12,8 мм рт. ст. Отримані дані можуть бути застосовані до широкої популяції хворих незалежно від дози, вихідного АТ та віку.

Також було підтверджено, що хоча всі класи антигіпертензивних засобів сприяють зіставному зниженню АТ, існують клінічно значущі відмінності для окремих препаратів. Це має бути враховано в настановах щодо ведення пацієнтів з АГ, оскільки загальна рекомендація стосовно класу ліків може призвести до призначення недостатньо ефективного препарату для досягнення терапевтичних цілей. Також були виявлені фенотипічні характеристики, як-то стать, етнічна належність чи ІМТ, від яких залежить відповідь пацієнтів на антигіпертензивну терапію. Ці дані можуть сприяти точнішому корегуванню рекомендацій із лікування хворих на АГ. Також вони мають бути враховані у майбутніх дослідженнях, спрямованих на вивчення ефективності персоналізованого лікування, разом із профілем серцево-судинного ризику пацієнта та наявністю або відсутністю субклінічних судинних захворювань.

Підготувала Олена Коробка

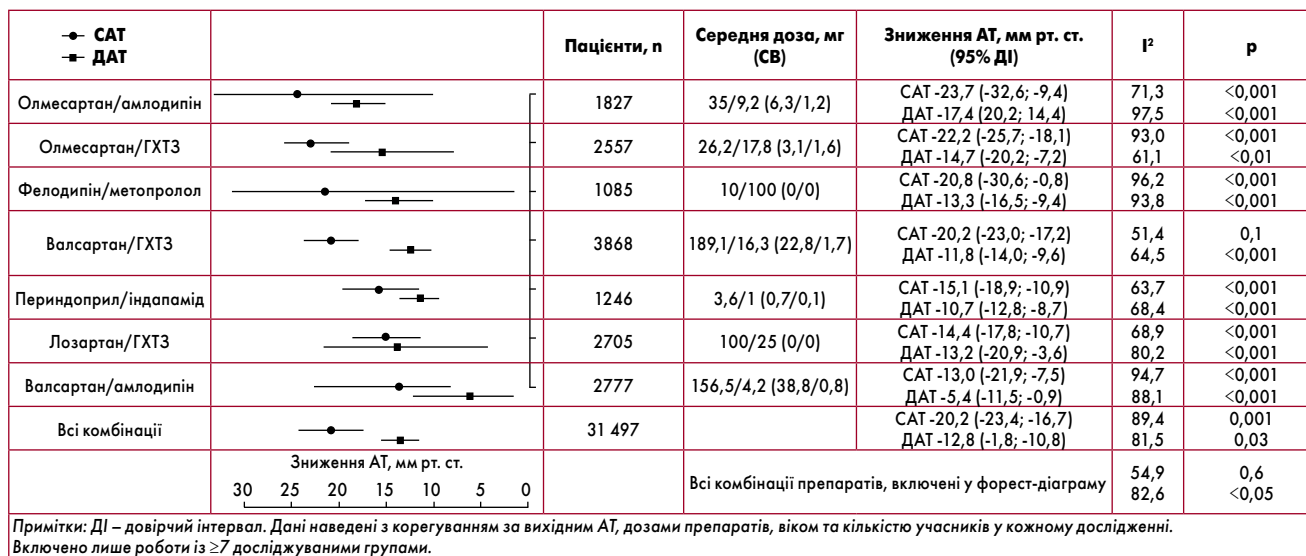


Рисунок. Зниження АТ за допомогою різних комбінацій антигіпертензивних препаратів: метарегресійний аналіз

Функціональна діагностика серцево-судинних захворювань

У березні 2021 року Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика та Інститут серця МОЗ України провели в режимі онлайн IX реєстрову науково-практичну конференцію «Функціональна діагностика серцево-судинних хвороб». Цей захід є визначною подією для вітчизняних лікарів різних спеціальностей, які цікавляться і мають справу з функціональною діагностикою в кардіології. Основна мета конференції – ознайомлення лікарів-практиків із сучасними досягненнями та удосконаленнями методів функціональної діагностики, а також обговорення стану підготовки методичних та нормативних документів у цій сфері медицини.

Зі вступним словом на початку конференції виступив генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України», завідувач кафедри кардіохірургії, рентгеноваскулярних та екстракорпоральних технологій НУОЗ України імені П.Л. Шупика (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор **Борис Михайлович Тодуров**. У подальшій лекції доповідач розповів про останні досягнення Інституту серця в галузі хірургічного лікування серцевої недостатності (СН) і трансплантації серця.

Сучасні підходи до діагностики ішемії міокарда та показання для проведення ревааскуляризації



Завідувач кафедри функціональної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор **Олег Йосипович Жарінов** висвітлює у своїй доповіді сучасні підходи до діагностики ішемії міокарда та показання для виконання ревааскуляризації. Як зауважив спікер, за даними офіційної статистики, кожний 5-й або

6-й випадок смерті в загальній популяції у країнах Європи зумовлений ішемічною хворобою серця (ІХС). Ключовим пріоритетом при обстеженні таких пацієнтів є виявлення ішемії міокарда. Незважаючи на наявність сучасних візуалізаційних методик серцево-судинної системи, зберігається значення традиційного навантажувального тесту, який дозволяє здійснювати стратифікацію ризику осіб з ІХС та визначати доцільність проведення коронарентерікулографії (КВГ). Позитивний результат навантажувального тесту завжди розглядається як патогномонічна ознака ІХС.

Слід зазначити, що чимало дискусій серед кардіологів викликала поява в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) нового терміну «хронічний коронарний синдром» (ХКС), який має замінити поняття «стабільна хвороба вінцевих артерій». У даному документі було виділено шість клінічних сценаріїв ХКС, одним з яких є клінічна підозра на розвиток ІХС. У цьому випадку доцільним є застосування навантажувального тесту для підтвердження ішемії міокарда, чутливість і специфічність якого в діагностиці ІХС становить 45-50 і 85-90% відповідно. Крім того, в канадських рекомендаціях із лікування серцево-судинних захворювань 2014 р. важливе місце в неінвазивній діагностиці ІХС також займає навантажувальний тест.

О.Й. Жарінов зауважив, що як функціональна, так і анатомічна стратегія діагностики коронарної хвороби серця, по суті, є еквівалентними у визначенні подальшої лікувальної тактики таких пацієнтів.

Що стосується діагностики та лікування гострого коронарного синдрому (ГКС), 2020 р. ознаменувався появою нових рекомендацій ESC стосовно ГКС без елевачії сегмента ST. Так, важливою у таких

випадках є реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) в динаміці, а також повторна оцінка рівня тропоніну I у крові. При цьому ехокардіографія (ЕхоКГ) фігурує як уточнювальний метод діагностики ГКС у сумнівних клінічних ситуаціях.

Терміни проведення КВГ у пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST залежать від стратифікації ризику фатальних кардіоваскулярних подій;

- дуже високий ризик передбачає проведення негайної (протягом 2 год) КВГ;
- високий ризик – КВГ може бути проведена протягом 24 год;
- за низького ризику КВГ можна виконувати планово.

Ключові аспекти оцінки функціонального значення стенозів вінцевих артерій



Завідувач відділення ендovasкулярної хірургії та ангіографії, старший науковий співробітник відділу хірургічних та малоінвазивних методів лікування ДУ «Інститут серця МОЗ України», к. мед. н. **Андрій Валерійович Хохлов** прокоментував основні аспекти оцінки функціонального

значення стенозів вінцевих артерій. Лектор зазначив, що фракційний резерв кровотоку (FFR) є золотим стандартом діагностики гемодинамічної значимості стенозів коронарних артерій (КА). Це відношення кровотоку в стенозованій судині до кровотоку за відсутності стенозу в умовах максимальної гіперемії (вазодилатації).

Відповідно до рекомендацій ESC (2018), за відсутності чіткого підтвердження ішемії в пограничних стенозах КА необхідно визначати FFR (клас I, рівень доказовості A). В американських настановах з інтервенційної кардіології 2011 р. йдеться про те, що встановлення FFR доцільне для з'ясування ангіографічно проміжних уражень КА (стеноз 50-70%) та може бути корисним при прийнятті рішення про ревааскуляризацію в пацієнтів зі стабільною ІХС.

Також було проведено цілу низку клінічних досліджень щодо доцільності оцінки FFR під час проведення КВГ в осіб зі стабільною ІХС та ГКС без елевачії сегмента ST. Так, результати відомого випробування FAME продемонстрували, що у групі тільки ізольованої КВГ кількість летальних випадків, інфаркту міокарда (ІМ) та повторної ревааскуляризації була майже вдвічі більшою порівняно із хворими, у котрих проводили оцінку FFR (Tonino et al., 2009).

В яких саме випадках визначення FFR є найбільш доцільним? По-перше, це неможливість виконання або неінформативність проби з навантаженням, що може бути пов'язано з віком, порушенням ритму і провідності, аортальним стенозом тощо, чи то невідповідність даних КВГ результатам навантажувальних проб. По-друге, у разі багатосудинних та багаторівневих уражень КА оцінка FFR дає змогу визначити значущість усіх їх стенозів.



Роль ЕхоКГ у пацієнтів із невідкладними станами



Старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска НАМН України», к. мед. н. **Ярослав Михайлович Лутай** акцентував увагу слухачів на ролі ЕхоКГ-дослідження у хворих із невідкладними станами. На думку доповідача, ЕхоКГ, безперечно, відіграє важливу роль у диференційній діагностиці гострих станів, як-то гострий ІМ, гостра СН, тромбоемболія легеневої артерії, розшаровуюча аневризма аорти та гострий перикардит, у кардіологічній практиці. Особливо цінними дані ЕхоКГ є на ранніх етапах гострого ІМ без елевачії сегмента ST, коли ще відсутні характерні ознаки ішемії міокарда на ЕКГ. Так, при проведенні ЕхоКГ можна оцінити сегментарну скоротливість міокарда і, відповідно, передбачити стенозоване ураження певної гілки правої чи лівої КА.

Згідно зі статистичними даними, майже половина пацієнтів із гострим ІМ задньої локалізації мають ураження правого шлуночка (ПШ). Однак тільки в 5-10% таких хворих мають місце виразні клінічні прояви. При цьому ЕхоКГ є високочутливим і специфічним методом діагностики.

Так, ознаками ураження ПШ є:

- дилатація та гіпокінезія ПШ;
- трикуспідальна регургітація;
- парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки (МШП).

Своєчасна діагностика ІМ ПШ забезпечує правильний вибір лікувальної тактики, що значно відрізняється від терапії ІМ ЛШ. Зокрема, пацієнти з ІМ ПШ та нестабільною гемодинамікою насамперед потребують достатньої гідратації кровоносного русла для стабілізації артеріального тиску.

Крім того, проведення ЕхоКГ дозволяє виявити такі механічні ускладнення гострого ІМ:

1. Внутрішні розриви (розрив МШП, відрив папілярного м'яза).
2. Зовнішні розриви (розрив вільної стінки ЛШ, псевдоаневризми).
3. Дисфункція папілярного м'яза.

Суттєвою проблемою у пацієнтів із гострим ІМ є внутрішньопорожнинні тромби. Безумовно, ця група хворих потребує довгострокового (3-6 місяців) застосування антикоагулянтної терапії (АКТ). При цьому ЕхоКГ слід виконати принаймні двічі – перед поступленням пацієнта та до відміни антикоагулянту.

Початок на попередній стор.

Важливо розуміти, що вже на етапі приймально-го відділення проведення так званої фокускардіографії, що є візуальною оцінкою фракції викиду (ФВ) ЛШ (більше чи менше 50%) та типу його наповнення, дозволяє визначитися із правильним діагнозом та виключити найбільш загрозливі стани гострої СН.

Особливості ЕКГ-діагностики та лікування пароксизмальних тахікардій



Завідувач кафедри променевої діагностики факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, к. мед. н. Михайло Степанович Сороківський та доцент кафедри функціональної діагностики НУОЗ України імені П.Л. Шупика, к. мед. н. Віктор Олександрович Куць розглянули особливості ЕКГ-діагностики та лікування пароксизмальних тахікардій. Зазвичай усі тахікардії (зростання ЧСС >100 уд./хв у спокої) розпочинаються з екстрасистоли — передчасного відносно основного ритму збудження серця або окремих його частин.



Тригером передсердних тахіаритмій є передсердна екстрасистола. При цьому стійким пароксизмом суправентрикулярної тахікардії вважають аритмію, яка триває більш ніж 30 с.

Безумовно, ризик розвитку ускладнень тісно пов'язаний із захворюваннями і станами, за яких виникають надшлуночкові екстрасистолі. До того ж часто вони асоційовані з фібриляцією передсердь (ФП), ішемічним інсультом, підвищеною загальною і серцево-судинною смертністю (Alhede et al., 2018; Huang et al., 2017; Klis et al., 2017). Проте надшлуночкова екстрасистола не корелює з ризиком виникнення раптової серцевої смерті (РСС) (Cheriyath, 2011).

Передсердна (фокальна, автоматична, ектопічна) тахікардія має наступні ЕКГ-ознаки:

- несинусовий зубець Р (негативний зубець Р у II відведенні);
- вкорочений інтервал PQ;
- ЧСС більш як 100 уд./хв.

Також при холтеровському моніторингу ЕКГ для даної тахікардії характерними є так звані періоди «розігріву та охолодження».

Необхідно зазначити, що багатофокусну передсердну тахікардію часто важко віддиференціювати від ФП. Під час запису ЕКГ реєструється нерегулярний ритм, переважно вузький комплекс QRS та ЧСС понад 100 уд./хв. Але за умов наявності на ЕКГ трьох різних за морфологією зубців Р можна запідозрити розвиток багатофокусної передсердної тахікардії, яка виникає переважно на тлі запальних процесів в організмі або інтоксикації.

Відповідно до рекомендацій ESC (2019), невідкладне лікування фокальної передсердної тахікардії залежить від стабільності гемодинамічних параметрів пацієнта. Синхронізована електрична кардіоверсія показана при нестабільній гемодинаміці (рівень доказовості I, клас рекомендацій B). В інших випадках допускається внутрішньовенне (в/в) введення аденозину (АТФ). У разі відсутності ефекту можна використовувати верапаміл або β-блокатори (рівень доказовості IIa, клас рекомендацій C).

Тривале лікування фокальної передсердної тахікардії передбачає застосування радіочастотної катетерної абляції (рівень доказовості I, клас рекомендацій B) або медикаментозне лікування (рівень доказовості IIa, клас рекомендацій C).

Безперечно, шлуночкові порушення серцевого ритму є більш небезпечними і прогностично несприятливими. Так, шлуночкова тахікардія (ШТ) і фібриляція шлуночків є аритміями високого ризику РСС, тому нерідко перший напад ШТ може бути останнім. Раніше вже були запропоновані різні маркери для оцінки ймовірності РСС, але вони не є чутливими і прогностично значущими, тому в клінічній практиці використовуються рідко.

Відомо, що пацієнти, в яких діагностовано хронічну СН, мають ризик РСС у 6-9 разів вищий, ніж у середньому в загальній популяції (Dallas et al., 2003). Найточнішим маркером ризику РСС є ФВ ЛШ у хворих, які перенесли ІМ або мають СН із дисфункцією ЛШ. Зокрема, при зниженні ФВ ЛШ менш ніж 30% ймовірність РСС становить 7,5%.

Клінічна значимість ШТ залежить від ступеня морфологічного ураження серця, частоти виникнення тахікардії, її тривалості та стійкості. У разі наявності симптомів шлуночкової аритмії треба щонайменше оцінити, наскільки вони є клінічно загрозливими. Зокрема, розрізняють такі симптоми аритмії:

- життєво небезпечні (синкопе, передсинкопе, перенесений епізод РСС);
- серйозні (виразне запаморочення, значно прискорене серцебиття, декомпенсація СН);
- незначні (невизначене запаморочення, дещо прискорене серцебиття).

При цьому варто зазначити, що вельми інформативною стосовно структурно-функціонального стану міокарда є реєстрація ЕКГ, де можна виявити ознаки гіпертрофії ЛШ, перенесеного ІМ, електричні синдроми (синдром Бругада, синдром подовженого QT) тощо.

За етіологією ШТ можна класифікувати як коронарогенні (70-90%) та некоронарогенні (10-30%). Коронарогенні ШТ переважно виникають у пацієнтів із перенесеним ІМ. Ідіопатична мономорфна ШТ (із вихідного тракту ПШ або ЛШ) належить до групи некоронарогенних ШТ і розвивається на тлі відсутності структурної хвороби серця. При цьому найчастішою (90% випадків) є саме ШТ із вихідного тракту ПШ, яка має певні ЕКГ-особливості (як-то морфологія за типом блокади лівої ніжки пучка Гіса у лівих грудних відведеннях, перехідна зона комплексу QRS у V₂-V₃). ШТ може бути як стійкою, так і нестійкою, а також характеризується низьким ризиком РСС. Проте ШТ із вихідного тракту ПШ слід диференціювати від злоякісних форм при аритмогенній дисплазії ПШ і синдромі Бругада.

Сучасне лікування шлуночкових порушень серцевого ритму включає медикаментозну терапію, радіочастотну абляцію та імплантацію кардіовертера-дефібрилятора. Для лікування рецидивної поліморфної ШТ на тлі ГКС рекомендовано застосовувати β-адреноблокатори та в/в введення аміодарону (рівень доказовості I, клас рекомендацій B). Пацієнтам зі стійкою ШТ або фібриляцією шлуночків слід негайно провести електричну кардіоверсію або дефібриляцію (рівень доказовості I, клас рекомендацій C).

В осіб із СН при асимптомних шлуночкових аритміях необхідно оптимізувати фармакотерапію основного захворювання, виключити наявність електролітних розладів та відмінити препарати, які можуть провокувати розвиток аритмії. Зазвичай у разі симптомних шлуночкових аритмій використовують комбінацію аміодарону та β-адреноблокаторів. При цьому не рекомендовано застосовувати антиаритмічні препарати I класу.

Імплантація кардіовертера-дефібрилятора є доцільною у пацієнтів із симптоматичною СН II-III функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та ФВ ЛШ ≤35% через три або більше місяців оптимальної медикаментозної терапії. При цьому очікувана тривалість життя таких хворих у середньому

становить щонайменше рік. В осіб з ІКД після першого нападу стійкої ШТ необхідно розглянути можливість призначення аміодарону або виконання катетерної абляції.

Лікувально-діагностична тактика при виникненні передсердних тахіаритмій у пацієнтів з імплантованими пристроями



Завідувач відділення лікування аритмій із рентгеноопераційною Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова (м. Київ), к. мед. н. Борис Богданович Кравчук розповів про основні аспекти лікувально-діагностичної тактики у разі виникнення передсердних

тахіаритмій в осіб з імплантованими пристроями. Як зазначив спікер, на сьогодні ще недостатньо оптимізована сама термінологія стосовно передсердних тахіаритмій у хворих зі штучним водієм ритму серця (ШВРС). Так, епізоди частого передсердного ритму мають частоту більш як 180 уд./хв та тривалість понад п'ять хвилин. Проте їх не слід ототожнювати з епізодами ФП.

У більшості пацієнтів із ШВРС передсердні тахікардії асимптомні, оскільки кожен пристрій має певні інженерні розробки (наприклад, «автоматичний режим переключення»), що «захищають» хворого від суб'єктивних відчуттів аритмії. Сучасний водій ритму має цілий діагностичний блок, який дозволяє правильно інтерпретувати зміни, які відбуваються у серці пацієнта. При цьому важливою є пікова частота, завдяки якій можна інтерпретувати тривалість кожного епізоду аритмії.

Зрозуміло, що асимптоматичність аритмій — це не завжди добре. Насамперед потрібно розуміти, наскільки високим у таких випадках є ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень. Із цією метою було проведено серію порівняльних досліджень (ASSERT, IMPACT, MOST, PANORAMA тощо) стосовно вивчення питання прогнозу розвитку тромбоемболічних подій у пацієнтів з імплантованими пристроями та епізодами передсердних аритмій.

Найбільш вражаючими стали результати випробування ASSERT за участю 2580 пацієнтів. Зокрема, було продемонстровано, що ризик інсульту прямо пропорційний тривалості субклінічної аритмії та зростає у 2,5 рази при субклінічних передсердних аритміях. Результати проведених досліджень були враховані у нових рекомендаціях ESC щодо діагностики і лікування ФП. Так, у консенсусі стосовно хворих з імплантованими пристроями зазначено, що потрібно обов'язково моніторувати в них ШВРС на предмет виявлення передсердних тахікардій. Крім того, слід оцінити клінічну коморбідність у пацієнтів і проаналізувати фактори ризику тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc із подальшим визначенням необхідності призначення АКТ.

Також у межах конференції відбулися наукові засідання, присвячені сучасним підходам до діагностики та лікування хронічної ІХС та мультифокального атеросклерозу, інсультам і ТІА нез'ясованого генезу та методам обстеження пацієнтів із позицій невролога й кардіолога, сучасним рекомендаціям із діагностики та лікування ФП, новим технологічним можливостям моніторингу ЕКГ тощо. Важливо, що під час наукового заходу постійно підтримувався зворотний зв'язок зі слухачами, які в інтернет-чаті могли ставити запитання та отримувати відповіді на них. Всім учасникам конференції було надіслано електронні сертифікати згідно з наявними нормативами.

Підготувала Людмила Онищук

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- І Єдиний нікорандил на території України¹
- І Антиангінальний препарат з двома механізмами дії²
- І Покращує прогноз ІХС³



UA-NICO-IMI-092020-003

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 фосфодієстерази 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, ріоциглату), 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.

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



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

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

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

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32–38 днів; колінного — 10–14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірного чи високого ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищується у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3A4 та P-gp, такими як азольні антимікотики (наприклад ітраконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

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

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

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Аналіз ефективності та безпеки оральних антикоагулянтів для тривалого лікування фібриляції передсердь у пацієнтів похилого віку

На фібриляцію передсердь (ФП), що є найчастішою формою серцевої аритмії, страждає близько 2% загальної популяції. ФП, поширеність якої за останні роки зросла, являє собою одну з найактуальніших проблем охорони здоров'я через ризик розвитку таких серйозних клінічних ефектів, як інсульт та деменція. Показано, що застосування пероральної антикоагулянтної терапії у літніх осіб із ФП є вкрай важливим для зменшення імовірності тромбоемболічного інсульту. Європейські експерти F. Pazanet et al. виконали огляд рандомізованих контрольованих клінічних досліджень та коротких інструкцій для медичного застосування деяких оральних антикоагулянтів (ОАК) із метою оновлення даних стосовно їх ефективності та безпеки у пацієнтів похилого віку із ФП. Отримані результати опубліковані у виданні *Drugs & Aging* (2020; 37: 539-548).

Частота розвитку ФП із віком зростає: з <0,2% в осіб до 49 років до ~4% у 60-70 років, а після 80 років сягає 10-17%. Ризик інсульту в пацієнтів із ФП з віком також підвищується (Zathar et al., 2019). Було показано, що ОАК зменшують імовірність емболічного інсульту більш ніж на 50% у цій когорті хворих (Mitrousi et al., 2013). Однак, як і стосовно багатьох інших ліків, існує недостатньо доказів щодо ефективності та безпеки певних ОАК для тривалого лікування ФП у літньому віці (Wehling et al., 2013; Fialova et al., 2018).

У 2008 р. було розроблено класифікаційну систему FORTA (Fit FOR The Aged), щоб допомогти лікарям визначити пріоритет у застосуванні медикаментів у пацієнтів віком >65 років. Препарати отримують рейтинг А (незамінний), В (корисний), С (сумнівний) або D (уникати призначення) з огляду на їх ефективність, ризик та доцільність для щоденного використання у літніх хворих (Pazan et al., 2019).

На основі цієї класифікації був розроблений спеціальний перелік FORTA, що включає близько 300 оцінок для 30 діагнозів, які відповідають віковій категорії (Wehling, 2011). У рандомізованому контрольованому дослідженні VALFORTA якості ліків, яку оцінювали з урахуванням побічних реакцій на тлі терапії, та деякі інші клінічні кінцеві точки (щоденна активність) значно поліпшилися завдяки FORTA (Wehling et al., 2016).

У 2016 р. міждисциплінарна група європейських експертів після детальної оцінки переваг традиційних ОАК для тривалого лікування ФП у літніх осіб розробила перелік ОАК-FORTA 2016 (Wehling et al., 2017). F. Pazanet et al. (2020) виконали структурований огляд літератури на предмет нових доказів згідно з міжнародним консенсусом Delphi щодо створення переліку ОАК-FORTA 2019 (Mitrousi et al., 2013).

Матеріали й методи дослідження Критерії включення та вибір експертів

Структурований пошук літератури був проведений у базах даних PubMed/MEDLINE з 2016 р. по 2019 р. із використанням критеріїв, як-то ФП та назва препарату: варфарин, дабігатран, едоксабан, ривароксабан, аценокумарол, флуїндіон, фенпрокумон, апіксабан. Загалом було виявлено 202 публікації, після аналізу яких відібрано 11 досліджень, що повністю відповідали критеріям включення.

Враховувалися лише рандомізовані контрольовані дослідження за участю принаймні 100 пацієнтів, які отримували лікування одним із медикаментів протягом щонайменше шести місяців. Також міждисциплінарна група провела аналіз оновлених коротких інструкцій для медичного застосування обраних препаратів (n=8). Дані проаналізованих досліджень наведені у таблиці 1.

Статистичний аналіз

Експертна група оцінювала ОАК згідно з класифікацією FORTA на основі наданих доказів та власних знань/досвіду. Для кожного препарату був розрахований

відсоток експертів, які погодили запропоновані класи FORTA (А, В, С або D). Отримані показники зважували для обчислення скорегованого коефіцієнта консенсусу для кожного препарату, що відображав ступінь варіації між індивідуальними оцінками (0 – однастайність, відсутність відхилень; 1 – сусідні класи FORTA, половинна значущість оцінки; 2 – від А до С або від В до D, третинна значущість оцінки; 3 – від А до D, повна розбіжність оцінки). Для визначення підсумкових класів FORTA оцінки експертів щодо кожного препарату переводили у числові значення А=1, В=2, С=3 і D=4. Далі для окремих ліків розраховували середнє арифметичне m та знову перетворювали значення на попередні класи: 1≤m<1,5: FORTA А; 1,5≤m<2,5: FORTA В; 2,5≤m<3,5: FORTA С; m≥3,5: FORTA D (Wehling et al., 2017).

Критерій Шапіро – Уїлка використовували для перевірки адекватності даних, t-критерій – для порівняння середніх показників двох груп. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS версії 9.4 для Windows (SAS Institute Inc., Кепі, Північна Кароліна, США).

Результати дослідження

У проаналізованих дослідженнях не виявлено даних щодо використання антагоністів вітаміну К (АВК) аценокумаролу, флуїндіону та фенпрокумону в літніх пацієнтів. Тому оцінку проводили на основі результатів із застосування варфарину. Оскільки варфарин використовували як контроль для ОАК, які не є антагоністами вітаміну К (НОАК), 10 із них розглядали двічі щодо НОАК і варфарину окремо.

З-поміж 11 було виявлено чотири випробування щодо ефективності та безпеки варфарину, апіксабану, дабігатрану чи ривароксабану в літніх хворих (табл. 1). У трьох із них аналізували ефект антикоагулянтної терапії після черезшкірного коронарного втручання в осіб із ФП. Ще в одному проводили вторинний аналіз випробування ENGAGE AF-TIMI 48 (2013), де було показано перевагу едоксабану над варфарином у пацієнтів із ризиком падінь щодо нижчої частоти тяжких кровотеч та летальних випадків (Steffel et al., 2016). Усі 11 досліджень були високої якості за шкалою Джадада (≥3 балів). Найбільші можливі 5 балів мали шість випробувань, що свідчить про їх найвищу методологічну якість.

Загалом в усіх дослідженнях, присвячених порівнянню варфарину та НОАК, останні перевершували варфарин щодо принаймні однієї клінічної кінцевої точки. Апіксабан виявився ефективнішим за варфарин у хворих будь-якого віку (зокрема >75 років) щодо внутрішньочерепних крововиливів, дабігатран – у літніх пацієнтів (у віці 80-84 або <75 років) стосовно ризику внутрішньочерепних крововиливів. У межах подвійної терапії інгібітором P2Y₁₂ дабігатран перевершував потрійну, яка включала варфарин, щодо основних або клінічно значущих невеликих кровотеч. Окрім того, едоксабан мав переваги перед варфарином стосовно ризику великих кровотеч та внутрішньочерепних крововиливів.

У дослідженні J. Steffel et al. (2016) едоксабан був менш дієвим за варфарин щодо комбінованої кінцевої точки, яка включала смерть, інсульт, системну емболію та велику кровотечу, в пацієнтів із високим ризиком падінь порівняно з такими із низьким. Проте загалом едоксабан перевершував варфарин із точки зору ефективності, безпеки та інших комбінованих кінцевих точок у хворих, що мали підвищену ймовірність падінь.

Оновлення за результатами аналізу коротких інструкцій для медичного застосування препаратів, які стосувалися геріатричних пацієнтів, були щодо: корекції дози, впливу на ниркову недостатність для варфарину, рекомендацій із приводу загальної обережності та застосування менших доз для флуїндіону, даних про фармакокінетику для апіксабану та необхідності оцінки функції нирок за формулою Кокрофта – Голта для дабігатрану.

За підсумками експертних оцінок, половині препаратів був присвоєний клас FORTA В (як-то варфарин, дабігатран, едоксабан, ривароксабан), трьом ОАК – FORTA С (аценокумарол, флуїндіон та фенпрокумон) через відсутність відповідних даних, і лише апіксабан був оцінений як FORTA А. Запропоновані класи FORTA для апіксабану, ривароксабану та дабігатрану були одноголосно підтверджені усіма експертами.

Результати міжнародного консенсусу Delphi відповідно до класифікації ОАК-FORTA 2019 представлені в таблиці 2.

Обговорення

Науковий прогрес не стоїть на місці, та оновлення кожні три роки найбільш застосовуваних ОАК у геріатричній популяції з ФП є необхідним та доречним. Як показав поточний огляд наукової літератури, більшість (67%) вторинних аналізів рандомізованих контрольованих досліджень не містять оцінок підгруп літніх осіб, тому важливих доказів щодо ефективності та безпеки ОАК у когорті пацієнтів, які мають найвищий ризик розвитку інсульту та кровотечі, бракує. Наприклад, у нещодавньому вторинному аналізі дослідження ARISTOTLE, присвяченому вивченню використання ОАК у хворих на ФП із падіннями в анамнезі, не оцінювали осіб старечого віку (Granger et al., 2011; Rao et al., 2018). Таким чином, невідомо, чи стосуються отримані перспективні результати щодо переваги апіксабану над варфарином пацієнтів >80 років.

Дослідження F. Pazan et al. (2020) являє собою оновлену версію ОАК-FORTA, що містить нові дані клінічних випробувань, інформацію про ліки, сучасні знання та досвід міжнародних експертів. Ця класифікація підтверджує оптимальні терапевтичні рішення щодо призначення антикоагулянтів, зокрема НОАК і АВК, у літніх пацієнтів із ФП у більшості європейських країн.

Також слід зауважити, що результати більшості реєстрів та інших джерел даних щодо застосування ОАК у геріатричних хворих зазвичай відповідають ОАК-FORTA і підтримують переваги НОАК над АВК для лікування ФП у літніх осіб (Monelli et al., 2019; Naas et al., 2019; Mazurek et al., 2020). Вони не завжди містять детальний аналіз окремих ОАК, але включають дані про недостатньо вивчені АВК, наприклад фенпрокумон (Hohnloser et al., 2018). Так, наразі стали доступними дані про переваги апіксабану та дабігатрану, проте не ривароксабану, над фенпрокумоном щодо ризику кровотечі.

Висновки

Антикоагулянтна терапія ОАК при ФП у геріатричній популяції знаходиться у фокусі уваги науковців. Результати огляду F. Pazanet et al. (2020) підкреслюють можливості антикоагулянтного лікування у літніх пацієнтів із ФП та підтверджують переваги використання НОАК над АВК у цій когорті хворих, зокрема із ризиком падінь, на основі даних клінічних випробувань, сучасних знань та досвіду міжнародних експертів.

Апіксабан залишається найкращим НОАК у цій віковій групі (FORTA А) завдяки однастайній оцінці всіх експертів щодо його ефективності та безпеки. Однак більшість (67%) вторинних аналізів досліджень не містять оцінок підгруп літніх осіб. Тому важливих даних стосовно ефективності й безпеки ОАК у цій віковій категорії, що має найвищий ризик розвитку інсульту та кровотеч, на жаль, досі бракує. Необхідні додаткові дослідження ОАК для застосування у межах терапії хворих похилого віку.

Табл. 1. Результати структурованого огляду даних наукової літератури щодо ОАК							
	Абстракти ¹	Окремі дослідження ²	Нові дослідження	Вторинний аналіз ³	Пацієнти >65-70 років	Пацієнти >75-80 років	Інформація про геріатричні синдроми
АВК							
Аценокумарол	2	0	–	–	–	–	–
Флуїндіон	0	–	–	–	–	–	–
Фенпрокумон	1	0	–	–	–	–	–
Варфарин	93	11	4	7	2162	892	Аналіз дослідження ENGAGE AF-TIMI 48: едоксабан є переконливою альтернативою варфарину у пацієнтів із ФП та підвищеним ризиком падінь, оскільки пов'язаний із ще більшим абсолютним зниженням частоти великих кровотеч та летальних випадків (Jadad et al., 1996)
НОАК							
Апіксабан	32	3	1	2	1646	344	–
Дабігатран	23	2	1	1	–	233	–
Едоксабан	26	2	0	2	–	–	Дані такі самі, як для варфарину (Jadad et al., 1996)
Ривароксабан	35	3	1	2	1025	494	–

Примітки: ¹ За період лютий 2016 – травень 2019 рр.; ² зокрема, записи відповідно до критеріїв включення; ³ випробування згідно з ОАК-FORTA 2016.

Початок на попередній стор.

Табл. 2. Результати міжнародного консенсусу Delphi відповідно до класифікації OAC-FORTA-2019						
Препарат	Клас FORTA	Кількість голосів				Коментарі
		FORTA-A	FORTA-B	FORTA-C	FORTA-D	
Аценокумарол	C			9	1	Нових даних немає; відповідні дані відсутні, є лише досвід користувачів
Флуїндіон	C			8	1	Нових даних немає; відповідні дані відсутні, є лише досвід користувачів
Фенпрокумон	C		1	7	1	Нових даних немає; відповідні дані відсутні, є лише досвід застосування. Однак доступні результати великих обсерваційних досліджень, присвячених порівнянню фенпрокумону із НОАК. Результати подібні до отриманих у масштабних випробуваннях НОАК. РКД відсутні, але немає доказів того, що фенпрокумон менш ефективний і безпечний, ніж варфарин; в одному ретроспективному когортному дослідженні ривароксабан був кращий порівняно з фенпрокумоном
Варфарин	B		7	3	1	Нових даних немає; більшість даних низької якості, особливо стосовно літніх пацієнтів. Загалом слід уникати застосування АВК у пацієнтів віком від 75 років. Клінічний досвід свідчить, що показник МНВ забезпечує надійність вимірювання антикоагулянтного ефекту і придатність використання препарату при клапанній/неклапанній ФП та у хворих із механічними клапанами серця. Однак препарат часто вважають недоцільним для застосування в осіб похилого віку через неможливість регулярного відвідування клініки, поліфармацію, поганий контроль лікування. Ризик ВЧК при використанні варфарину майже вдвічі вищий порівняно із таким для НОАК у літніх пацієнтів. Терапія асоційована з дієтичними та фармакологічними взаємодіями, потребує ретельного моніторингу та корекції дозового режиму; пацієнти з порушенням функції нирок, залежно від супутнього захворювання, можуть потребувати зниження або зменшення дози; хворим похилого віку необхідно призначати менші дози
Дабігатран н/д	B		10			Доступні певні нові дані у підгрупах, але основні результати отримані раніше із приводу того, що це, ймовірно, безпечніший, але менш потужний препарат, ніж альтернативні НОАК; нових відповідних даних немає. Однак питання безпеки дабігатрану н/д щодо функціонування нирок актуальні в осіб похилого віку. Також наявні дані, що він не є ефективнішим з урахуванням ВЧК у пацієнтів віком >85 років. Дабігатран н/д такий же дієвий у профілактиці ішемічного інсульту, як варфарин та безпечніший, ніж варфарин із точки зору ВЧК / великої кровотечі. Необхідності фармакологічного моніторингу немає. За наявними доказами, ниркова функція швидше погіршується у пацієнтів із хронічною хворобою нирок на варфарині, ніж при застосуванні дабігатрану н/д, до того ж для останнього характерна нижча частота медикаментозних взаємодій
Дабігатран в/д	B	1	8	1		Доступні певні нові дані у підгрупах, але основні результати отримані раніше із приводу того, що дабігатран в/д, ймовірно, потужніший, але менш безпечний, ніж дабігатран н/д. Питання безпеки препарату щодо функціонування нирок > стратегія лікування низької інтенсивності; високоінтенсивної терапії слід уникати у пацієнтів віком >80 років, а якщо призначено – застосовувати з обережністю. Нові дані, що демонструють несприятливі наслідки для хворих похилого віку, виправдовують зниження категорії з В до С. Дабігатран в/д ефективніший, ніж варфарин у високих дозах при профілактиці ішемічного інсульту та безпечніший за варфарин із точки зору ВЧК. Пильний фармакологічний моніторинг не потрібний. Дані свідчать, що ниркова функція швидше погіршується у пацієнтів із хронічною хворобою нирок на варфарині, ніж дабігатрані в/д. Має місце нижча частота медикаментозних взаємодій, ніж у варфарину. В дослідженні RE-LY після проведення аналізу вікових груп було виявлене збільшення великих кровотеч в літніх осіб порівняно з АВК. Елімінація переважно нирками
Едоксабан в/д	B	3	7			Дані з приводу падінь є обнадійливими, але їх не можна екстраполювати на немічних пацієнтів літнього віку в загальній популяції. Нових даних недостатньо. Необхідності у пильному фармакологічному моніторингу немає. Такий же ефективний для запобігання розвитку ішемічного інсульту, як варфарин; частота ВЧК та великих кровотеч є нижчою порівняно з варфарином. Характерна відсутність вікової взаємодії щодо безпеки або ефективності препарату та наявні надійні дані стосовно безпеки на відміну від варфарину в пацієнтів із високим ризиком падінь
Ривароксабан	B		10			Нових даних немає; загалом доступні дані не підтримують підвищення категорії з В до А. Однак, за деякими даними, функція нирок може бути стабільнішою порівняно з АВК, і все ще є побоювання щодо випадків кровотечі з шлунково-кишкового тракту. Пильний фармакологічний моніторинг не потрібний. Ривароксабан безпечніший порівняно з варфарином із точки зору ВЧК та характеризується меншою медикаментозною взаємодією, але вищою частотою шлунково-кишкових кровотеч, ніж АВК. Зменшення великих кровотеч порівняно з АВК відсутнє
Апіксабан	A	10				Нових даних немає; доступні дані підтримують категорію А. Апіксабан такий же ефективний для запобігання розвитку ішемічного інсульту, як варфарин. Характеризується високим рівнем безпеки щодо зниження ВЧК та великих кровотеч порівняно з варфарином. Немає необхідності пильного фармакологічного моніторингу, відсутня вікова взаємодія за результатами досліджень. Характерний низький ризик медикаментозних взаємодій. Доступні докази безпеки у пацієнтів із падіннями в анамнезі

Примітка: МНВ – міжнародне нормалізоване відношення, ВЧК – внутрішньочерепний крововилив, н/д – низька доза, в/д – висока доза. Адаптовано за F. Pazan et al., 2020.

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»
PP-ELI-UKR-0131

Підготувала **Олена Коробка**



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Чи корисні фізичні вправи для пацієнтів із серцево-судинними хворобами?

Підвищений артеріальний тиск (АТ), гіперхолестеринемія і цукровий діабет (ЦД) впливають на зростання імовірності розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Нещодавно було проведено масштабне дослідження, за результатами якого в осіб із зазначеними передумовами підвищення рівня фізичної активності пов'язане зі зниженням ризику кардіальних подій і смертності. Отримані дані були представлені на науковому онлайн-конгресі Європейського товариства кардіологів «ESC Preventive Cardiology 2021» у квітні.

Провідна авторка дослідження, докторка Esmee Bakker (Нідерланди) прокоментувала, що за даними попередніх досліджень фізична активність корисна для здоров'я. Однак ці спостереження проводили у загальній популяції. У поточній роботі науковці мали на меті встановити, чи характерні подібні ефекти для осіб із СС-факторами ризику, такими як високий АТ і рівень холестерину, ЦД.

Під наглядом загалом перебували 88 320 осіб із когорти досліджень LifeLines. Учасники пройшли медогляд та заповнили анкети із зазначенням історії хвороби і способу життя, включно з фізичною активністю. Опитування повторили через чотири роки.

На початку дослідження і через чотири роки пацієнти були розподілені на п'ять груп відповідно до рівня активності: значне, помірне скорочення, відсутність змін, помірне, значне збільшення. Спостереження тривало сім років після першої оцінки та включало аналіз динаміки розвитку ССЗ або смерті. Високий АТ, гіперхолестеринемія та/або ЦД на початку дослідження мали 21% осіб; середній вік пацієнтів цієї групи становив 55 років. Після корегування даних за віком, статтю та базовою фізичною активністю було виявлено, що в осіб із помірним і суттєвим збільшенням фізичного навантаження приблизно на 30% рідше розвивалися ССЗ або траплялися летальні випадки порівняно з тими, хто його не змінював.

Решта 79% учасників не мали СС-факторів ризику на початку дослідження; середній вік – 43 роки. Особи, які суттєво скоротили фізичну активність, показали на 40% вищий ризик виникнення ССЗ або смерті порівняно з тими, в кого вона залишалася незмінною.

Докторка Bakker зазначила, що, згідно з отриманими даними, для запобігання розвитку інфарктів та інсультів та підвищення довголіття здорові люди повинні підтримувати рівень своєї фізичної активності, тоді як особи із вже наявними факторами ризику мають стати активнішими. Виявлені асоціації були ще виразнішими в учасників, що вели відносно малорухливий спосіб життя на момент включення у дослідження. Це свідчить про те, що неактивні люди мають найвищі ризики. Для того щоб запобігти розвитку ССЗ, у європейських настановах рекомендовано принаймні 150 хв помірної чи 75 хв інтенсивної аеробної фізичної активності або еквівалентної комбінації на тиждень.

Як акцентувала Esmee Bakker, у разі відсутності можливості виконувати фізичні вправи високої інтенсивності, ходьба є оптимальним варіантом для початку. Якщо ж така нагода є, варто пробувати робити на 10 хв більше щодня або підвищити їх інтенсивність.

За матеріалами www.news-medical.net

Нове уявлення про генетичні передумови розвитку ішемічної хвороби серця

Згідно з результатами нового дослідження, опублікованого в The American Journal of Human Genetics (2021), більш як третина генетичних варіантів, що підвищують ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), регулюють експресію генів у печінці. Ці варіанти, серед іншого, впливають на експресію генів, причетних до традиційних факторів ризику, як-то глюкоза та холестерин. Тож науковці отримали нове цінне уявлення про генетику ІХС. У проєкті взяли участь провідні фахівці Університету Східної Фінляндії, лікарні Університету Куопіо (Фінляндія), Каліфорнійського університету Лос-Анджелесу та Університету Арізони (США).

ІХС та її найважливіше ускладнення інфаркт міокарда (ІМ) є одними із провідних причин смерті у Західному світі. Виникнення хвороби зумовлюють як генетичні, так і екологічні фактори. Нещодавні дослідження асоційованого геному виявили приблизно 200 локусів ризику ІХС. Їх переважна більшість розташована в некодувальних областях геному і не мають жодної відомої біологічної функції. Хоча раніше дати функціональну характеристику цим варіантам було складно, завдяки новим та вдосконаленим методам геноміки, таким як RNA-seq, ChIP-seq, STARR-seq, HiC, та обчислювальному аналізу тепер можна зрозуміти функції генетичних варіантів.

Minna Kaikkonen-Maatta, доцентка, наукова співробітниця Університету Східної Фінляндії (Куопіо, Фінляндія), зазначила, що отримані результати не тільки підтверджують кореляцію рівня холестерину із ризиком розвитку ІХС, вони вперше окреслюють причинно-наслідкові одонуклеотидні поліморфізми і потенційні цільові гени, які є посередниками ризику.

Іншою важливою знахідкою було відкриття того, що регуляторні елементи, які містять варіанти ризику ІХС, часто регулюють багато генів, а не лише один.

Загалом висновки, яких науковці дійшли у процесі дослідження, розширюють список генів і регуляторних механізмів, що діють у печінці та впливають на ризик розвитку ІХС. На думку М. Kaikkonen-Maatta, розшифровка регулювальних мереж генів стає все більш важливою у розумінні механізмів захворювання та розробці препаратів наступного покоління.

За матеріалами www.news-medical.net

Діагностика та лікування фібриляції передсердь: огляд клінічного випадку

У клінічній практиці фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою персистувальною аритмією, що зустрічається у дорослих. Серед факторів ризику ФП – похилий вік, ішемічна хвороба серця, чоловіча стать, європейське походження, артеріальна гіпертензія (АГ), ожиріння, куріння, цукровий діабет (ЦД), обструктивне апное сну (ОАС), обтяжений сімейний анамнез у родичів першої лінії, інфаркт міокарда (ІМ), легенева емболія, пневмонія або хірургічне втручання, тиреотоксикоз чи алкогольна інтоксикація. Більш як дві третини пацієнтів із нещодавно виявленою ФП демонструють нападаподібний характер аритмії, у 5-10% з яких вона прогресує до персистувальної форми протягом року. До 20% хворих на стійку ФП, що успішно перенесли кардіоверсію, мають рецидив, за якого важко підтримувати синусовий ритм. Персистувальна ФП триває доти, доки не буде перервана за допомогою електричної або фармакологічної кардіоверсії. Цей стан більшою мірою асоційований із фіброзом передсердь, ніж пароксизмальна ФП.

Діагностика та оцінка стану пацієнтів

Симптоми ФП варіюють від мінімальних, як-от слабкість, зниження толерантності до фізичного навантаження, надмірне серцебиття, до тяжких, що можуть призвести до інвалідності пацієнта. Дана аритмія здатна також спричинити розвиток гіпотонії, синкопе, стенокардії або набряку легень – станів, які потребують екстреного лікування. Тяжкі прояви ФП часто пов'язані з гострими захворюваннями або хірургічними втручаннями, що зумовлюють підвищення симпатичного тону і тахікардії.

Під час електрокардіографії (ЕКГ) виявляють комплекси QRS із нерегулярними інтервалами RR, зі змінним коливанням базової лінії між ударами та відсутністю дискретних зубців Р. Залежно від частоти симптомів, для встановлення діагнозу пароксизмальної ФП доцільне проведення амбулаторної реєстрації ЕКГ протягом тижнів, а в деяких випадках – навіть місяців. Персональні системи реєстрації ЕКГ включають невеликі портативні пристрої та годинники і можуть виявляти ФП, але є загроза реєстрації артефактів, які можуть імітувати або спотворювати діагноз, тому слід отримати підтверджені записи ЕКГ (Wasserlauf et al., 2019).

Виявлення ФП потребує ретельного збору анамнезу та фізикального обстеження, включно з вимірюванням артеріального тиску (АТ), для виключення/підтвердження патологій. У разі їх наявності пацієнт має схильність до розвитку ФП, а також факторів ризику та інтегруєнтних захворювань (Chung et al., 2020; Voskoboinik et al., 2020). Серед лабораторних досліджень доцільним є визначення рівня глюкози та тиреотропного гормону в крові хворого. Крім ЕКГ та іншого моніторингу ритму серця, рекомендоване регулярне проведення трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ). Також слід проводити скринінг на порушення дихання під час сну, а за наявності в анамнезі ОАС – дослідження самого сну (Chung et al., 2020).

Лікування

До основних напрямів контролю ФП відносяться:

- відновлення синусового ритму;
- досягнення належного контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС);
- превенція тромбоемболії та інсульту;
- зменшення або усунення симптомів;
- лікування модифікованих факторів ризику.

Симптоми можна контролювати шляхом запобігання епізодам ФП або сповільнення ЧСС під час повторної ФП. У пацієнтів, у котрих ФП розвинулася протягом попереднього року, кардіологи першочергово намагаються підтримати синусовий ритм (Kirchhof et al., 2020).

Контроль ЧСС

ЧСС частково визначає гемодинамічні наслідки та симптоми при ФП. Основу фармакологічної кардіоверсії становлять β-блокатори й недигідропіридинні блокатори кальцієвих каналів (верапаміл та дилтіазем), дигоксин або комбінована терапія (January et al., 2014). Важливо пам'ятати, що терапію доцільно підбирати для кожного пацієнта індивідуально з метою уникнення тяжких симптомів після фізичного навантаження та побічних ефектів препаратів.

Блокатор кальцієвих каналів можна комбінувати з β-блокатором, якщо дії останнього недостатньо (January et al., 2014; Washam et al., 2015; Eisen et al., 2017). У разі відсутності ефекту консервативного лікування переходять до електричної кардіоверсії, яка включає імплантацію кардіостимулятора або катетерну абляцію. Зазвичай їх використовують у пацієнтів старшого віку. Оклюзію або резекцію вухка лівого передсердя можна розглядати, коли тривала антикоагуляція є неможливою через ризик кровотечі.

Профілактика інсульту та мінімізація ризику кровотеч

Антикоагулянтна терапія є варіантом першого вибору для профілактики тромбоемболії. Таке лікування призначають на основі оцінки ризику інсульту відповідно до шкали CHA₂DS₂-VASc (January et al., 2014).

За результатами кокрівського огляду серед пацієнтів із ФП, у яких імовірність інсульту становила 4% на рік, тривала терапія варфарином знижувала ризик до 1,4% на рік (January et al., 2014; Aguilar, Hart, 2001). У кількох рандомізованих випробуваннях було виявлено, що пероральні антикоагулянти прямої дії не поступалися варфарину (Wann et al., 2019). Метааналіз K.M. Bruins Slot та E. Berge (2018) показав, що у дослідженнях із подальшим спостереженням від 12 тижнів до 2,8 року ризик інсульту або емболічних явищ був на 11% нижчим серед пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти прямої дії, ніж на терапії варфарином. Імовірність серйозних кровотеч також зменшилася (з 5 до 4%), як і внутрішньочерепних крововиливів (із 1,3 до 0,6%).

На відміну від варфарину, пероральні антикоагулянти прямої дії не потребують повторних лабораторних досліджень для корекції дози. Варфарин все ще застосовують у пацієнтів із мітральним стенозом або механічними клапанами серця. Ацетилсаліцилова кислота та інші антитромбоцитарні методи лікування не забезпечують належного захисту від інсульту в осіб із ФП (January et al., 2014).

Якщо тривалість ФП є невизначеною або ж становить ≥48 год, рекомендовано антикоагулянтну терапію протягом трьох тижнів до кардіоверсії та ще чотири тижні після неї. Після кардіоверсії антикоагулянтне лікування має тривати впродовж життя у пацієнтів із високим ризиком інсульту (January et al., 2019; Flaker et al., 2014).

Контроль синусового ритму

Рішення щодо того, чи слід продовжувати підтримувати синусовий ритм, приймають спільно пацієнт та лікар. Це рішення визначається впливом ФП на якість життя хворого, а також ризиками й токсичними ефектами терапії.

У великому рандомізованому дослідженні раннього лікування ФП для попередження розвитку інсульту (EAST-AFNET 4) взяли участь пацієнти, в яких ФП було діагностовано протягом одного року до госпіталізації (Kirchhof et al., 2020). У хворих відносно ранній контроль ритму (антиаритмічними препаратами або катетерною абляцією) був пов'язаний зі значно нижчим рівнем смертності від серцево-судинних причин, інсульту або госпіталізації через серцеву недостатність чи гострий коронарний

синдром (зниження на 22%), без збільшення тривалості стаціонарного лікування. Серйозні побічні явища, асоційовані з терапією, мали місце у 4,9% пацієнтів групи раннього контролю ритму; найпоширенішою була медикаментозна брадикардія (1% випадків). Катетерна абляція, яку проводять із застосуванням радіочастотної або кріотерапії, є ефективнішою, ніж антиаритмічні препарати для підтримання синусового ритму в пацієнтів із пароксизмальною ФП (Calkins et al., 2017; Hakalahti et al., 2015; Packer et al., 2019; Andrade et al., 2021).

Підтримання синусового ритму покращується у разі контролю модифікованих факторів ризику (Abed et al., 2013; Rienstra et al., 2018). Рандомізоване дослідження за участю 150 пацієнтів із ФП показало, що внаслідок додавання інтенсивної програми зниження ваги до інших видів терапії (зокрема лікування та консультування із приводу АГ, ОАС, вживання алкоголю, гіперліпідемії та ЦД) спостерігалася менша кількість пароксизмів ФП та симптомів аритмії, ніж до стандартного втручання (Abed et al., 2013). За даними рандомізованого випробування, до якого були залучені хворі на ФП, які споживали більш ніж 10 доз стандартних алкогольних напоїв (1 доза містить приблизно 12 г чистого алкоголю) на тиждень, ті, хто утримувався від алкоголю (середнє споживання, ≤2 доз на тиждень), мали нижчий тягар ФП протягом наступних шести місяців, ніж учасники контрольної групи (Voskoboinik et al., 2020).

Нещодавно у науковій заяві Американської асоціації серця (AHA) було вказано на доцільність зниження ваги на 10% для пацієнтів із ФП з індексом маси тіла (ІМТ) ≥28, регулярних фізичних вправ, лікування ЦД, гіперліпідемії та апное уві сні, а також помірності вживання алкоголю (Chung et al., 2020).

Клінічний випадок

Хворий, 63 роки. На тлі вірусної респіраторної інфекції розвинулася ФП.

Анамнез захворювання. Три місяці тому вперше почав помічати задишку під час підйому сходами, симптом спостерігався протягом останнього місяця.

Об'єктивний статус. ІМТ=29, АТ=142/88 мм рт. ст., нерегулярна ЧСС (120 уд./хв), нерегулярні I і II тони серця.

Під час ЕКГ було зафіксовано ФП, нормальні QRS-комплекси та частоту шлуночкових скорочень 110 уд./хв.

Лікування. На рисунку представлені терапевтичні втручання, застосовані у даного пацієнта.

На **панелі А** показано ЕКГ пацієнта у відведенні V1. На першому відрізку зафіксовано ФП зі швидкістю шлуночкових скорочень 140 уд./хв, на другому – ФП із контрольованою ЧСС 65 уд./хв, на останньому – синусовий ритм з атріовентрикулярним (АВ) блоком першого ступеня після кардіоверсії.

На **панелі Б** представлено електроанатомічну карту передсердь із процедури абляції. Ліве передсердя розглядається з його задньої сторони з лівою верхньою (LSPV), лівою нижньою (LIPV), правою верхньою (RSPV) і правою нижньою (RIPV) легеневидами венами. Сині та темно-бордові кола позначають місця ураження абляцією, а червоні – відсутність електричних сигналів (вказує на те, що легеневі вени та задня стінка лівого передсердя після абляції електрично безшумні). На ділянках з електричними сигналами збільшення амплітуди сигналу позначається прогресуванням від зеленого до синього та фіолетового кольорів.

Панель В показує чотири фактори, які слід враховувати при лікуванні ФП. Дигоксин можна призначати пацієнтам із серцевою недостатністю, але в інших випадках він не рекомендований особам із ФП. АВ-абляцію та стимуляцію використовують, коли фармакологічного контролю ЧСС неможливо досягти, зазвичай у хворих похилого віку чи тих, хто веде малорухомий спосіб життя.

Рекомендації. У пацієнта доцільно:

- визначити рівні сироваткових електролітів, креатиніну та тиреотропного гормону;
- виконати діагностику й лікування модифікованих факторів ризику;
- провести терапію за допомогою перорального антикоагулянта прямої дії;
- призначити β-блокатори (з корегуванням дози відповідно до досягнення контролю швидкості серцевого ритму).

Далі необхідним є контроль ризику ішемічної хвороби серця за допомогою ЕхоКГ, стрес-тестів, ангіографії, а також проведення кардіоверсії після 4-тижневого курсу антикоагулянтної терапії.

Якщо ФП повторюється, рішення про подальшу терапію має ґрунтуватися на симптомах захворювання, ризиках та перевагах лікування і включати розгляд катетерної абляції для підтримання синусового ритму (Wazni et al., 2021; Andrade et al., 2021).

Підготував **Денис Соколовський**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nejm.org

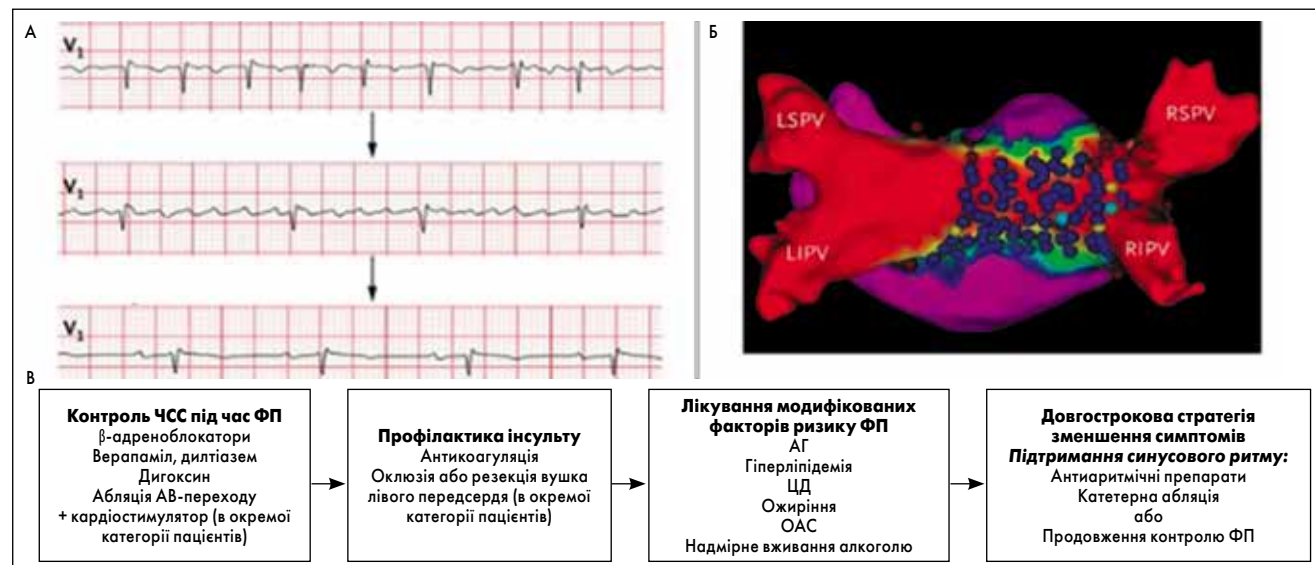


Рисунок. Менеджмент хворого на ФП



Телміста®

телмісартан

Таблетки по 40 мг; 80 мг

Телміста® Н, HD

телмісартан/гідрохлоротіазид

Таблетки по 40 мг/12,5 мг; 80 мг/12,5 мг; 80 мг/25 мг

Телдіпін®

телмісартан/амлодипін

Таблетки по 40 мг/5 мг; 80 мг/5 мг; 80 мг/10 мг



Телмісартани КРКА для рівномірного¹ контролю АТ 24 години на добу^{2, 3}

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телміста

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

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдіпін

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

Категорія відпуску. За рецептом

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

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Адреса: Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija.

За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м.Київ, вул. Старонаводницька, 13

1. Rothwell PM et al. Lancet. 2010;375:938-948. Matsui Y et al. Hypertens. 2011;57:1087-93. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovascular Diabetology 2005; 4:6. Mancía G., Parati G., Bilo G. et. al. Ambulatory Blood Pressure Values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Hypertension. 2012;60:1400-6. Parati G, Schumacher H. Blood pressure variability over 24 h: prognostic implications and treatment perspectives. An assessment using the smoothness index with telmisartan-amlodipine monotherapy and combination. Hypertension Research 2014; 37: 187–193 4.
2. Williams B, Gosse P, Lowe L, et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA II). J Hypertens 2006; 24 (1): 193-200.
3. White WB, Littlejohn TW et al. Effects of telmisartan and amlodipine in combination on ambulatory blood pressure in stages 1–2 hypertension, Blood Pressure Monitoring, 2010;15(4):205–212;

Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками

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

www.krka.ua



Наші високі технології та
знання - запорука створення
ефективних та безпечних
препаратів високої якості.

Артеріальна гіпертензія та ураження нирок: погляд кардіолога і нефролога

Хронічна хвороба нирок (ХХН) – це порушення структури або функції нирок, що триває понад три місяці й негативно впливає на здоров'я та якість життя пацієнтів. ХХН спричиняє більше летальних випадків, ніж злоякісні новоутворення молочної та передміхурової залоз. Важливою причиною ХХН та її наслідком одночасно є артеріальна гіпертензія (АГ). Вона являє собою основний фактор ризику серцево-судинних (СС) подій в осіб із ХХН. Жорсткий контроль артеріального тиску (АТ) знижує мікроальбумінурію і протеїнурію та уповільнює прогресування ниркової недостатності. Своїми думками із приводу зазначеного поділилися провідні вітчизняні фахівці у галузі охорони здоров'я в межах вебінару, що відбувся 19 березня 2021 року.

Погляд кардіолога



Завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професорка Лариса Анатоліївна Міщенко зазначила, що досягнення контролю АТ при ХХН – складний процес. За даними досліджень та власними спостереженнями, близько 30% хворих на ХХН мають істинну резистентну АГ, при якій три антигіпертензивні препарати у максимально переносимих дозах не приводять до зниження АТ до цільових рівнів (De Nicola, 2011). Окрім того, значна частка пацієнтів з АГ та ХХН має цукровий діабет (ЦД), що потребує залучення до лікувального процесу кардіолога, ендокринолога, а при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73 м² – також і нефролога.

Особливостями добового ритму АТ в осіб із ХХН є недостатнє зниження АТ у нічні години або навіть нічна АГ. Так, за даними дослідження А. Mojon et al. (2012), систолічний АТ (САТ) підвищений як у денні години, так і вночі (135±17 та 125±18 мм рт. ст. відповідно), тоді як у пацієнтів, що мають лише АГ, показники САТ уночі та вдень становлять 131±13 і 117±13 мм рт. ст. відповідно. Добовий індекс САТ у хворих на АГ та ХХН є нижчим, ніж у пацієнтів лише з АГ (10,4±3 та 7,1±3 мм рт. ст. відповідно). Окрім того, на жаль, у багатьох осіб із ХХН дуже часто підвищена варіабельність САТ, а іноді також і діастолічного АТ (ДАТ). З огляду на обмежені технічні можливості, провести добове моніторування АТ у клінічній практиці всім пацієнтам неможливо, але при призначенні терапії слід усвідомлювати факт ймовірної наявності нічної гіпертензії та рекомендувати хворому домашнє вимірювання АТ.

Як зауважила спікерка, порушення добового ритму та варіабельність АТ безпосередньо пов'язані з погіршенням прогнозу пацієнтів. Зокрема, варіабельність САТ >15 мм рт. ст. підвищує ймовірність СС-смерті, а так званий тип non-dipper (коли АТ уночі знижується недостатньо) асоційований із утричі вищим ризиком СС-ускладнень (Sander et al., 2000).

Цільовим АТ для осіб із ХХН є 140/90-130/80 мм рт. ст. незалежно від віку пацієнта (I, A). При цьому показано індивідуалізовану антигіпертензивну терапію з урахуванням її переносимості та впливу на функцію нирок і рівень калію крові (IIa, C) (ESH/ESC, 2018).

У дослідженні SPRINT продемонстровано, що в пацієнтів із ХХН та ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² у групах, де інтенсивно знижували рівень САТ <120 мм рт. ст., спостерігалось зростання комбінованої первинної кінцевої точки, а саме гострого коронарного синдрому, інсульту, серцевої недостатності (СН), СС-смерті, а також кількості серйозних побічних ефектів (Pareek et al., 2019). Отже, контролю САТ у таких хворих має бути досягнуто в межах 130-140 мм рт. ст. Але це також є великою проблемою, особливо у пацієнтів зі стадіями ХХН 3b та 4, коли слід застосовувати 4-5 класів антигіпертензивних препаратів.

Своєю чергою препаратами вибору для осіб із ХХН є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), що ефективніші за інші класи антигіпертензивних засобів у зменшенні альбумінурії та рекомендовані у складі терапії пацієнтам з АГ при мікроальбумінурії або протеїнурії (I, A). В межах ініціальної терапії доцільним є сумісне застосування блокаторів РААС із блокаторами кальцієвих каналів (БКК) або діуретиками (I, A), натомість комбінацію двох блокаторів РААС не рекомендовано (III, A) (ESH/ESC, 2018).

Відповідно до останніх рекомендацій щодо глобальної стратегії призначення антигіпертензивних препаратів, початок терапії передбачає використання подвійної комбінації у низьких дозах іАПФ/БРА + БКК. Наступним кроком є призначення подвійної комбінації препаратів

зазначених груп у повних дозах. У разі неефективності до лікування додають тіазидоподібний діуретик, тоді як за умов резистентної АГ до потрібної комбінації (іАПФ/БРА + БКК + тіазидоподібний діуретик) додають спіронолактон у дозі 12,5-25 мг/добу (Unger et al., 2020).

Призначення комбінації іАПФ/БРА + тіазидоподібний діуретик варто розглянути у хворих після інсульту, осіб похилого віку, пацієнтів із наявною СН або непереносимістю БКК. Натомість спіронолактон або інші калійзберігальні діуретики слід застосовувати з обережністю при ШКФ >45 мл/хв/1,73 м² або рівні калію >4,5 ммоль/л.

У дослідженні за участю 1093 пацієнтів з АГ та ХХН встановлено, що ініціювання терапії фіксованою комбінацією блокатора РААС та БКК є ефективнішим за поєднання з гідрохлортіазидом щодо сповільнення прогресування ХХН (Bakris et al., 2010). При виборі блокатора РААС для осіб із ХХН хорошим терапевтичним варіантом є телмісартан, що пояснюється доведеним у рандомізованих клінічних дослідженнях покращенням прогнозу пацієнтів групи високого ризику (The ONTARGET Investigators, 2008).

Телмісартан добре вивчений у пацієнтів із діабетичною нефропатією та продемонстрував нефропротекторні властивості й безпеку в пацієнтів зі зниженою ШКФ, оскільки виведення препарату відбувається переважно через печінку (97%). Препарат забезпечує стабільний контроль АТ протягом доби (має найдовший серед БРА період напіввиведення – 24 год), позитивно впливає на вуглеводний та ліпідний обмін, а також має сприятливий профіль переносимості.

Додавання до телмісартану амлодипіну як ініціальної комбінації також забезпечує тривалий і стійкий контроль АТ протягом доби (Parati et al., 2014). Така комбінація лікарських засобів позитивно впливає на варіабельність АТ. Із цього приводу особливо увагу слід приділяти так званому індексу згладжування – інтегральному показнику, який демонструє, наскільки препарат знижує АТ упродовж доби та наскільки стабільно його тримає. Комбінація телмісартану з амлодипіном має високий індекс згладжування, що забезпечує надійний контроль АТ та кращий захист органів-мішеней (Parati et al., 2014).

На сьогодні можливість використовувати єдину фіксовану комбінацію телмісартану та амлодипіну забезпечено завдяки представленому на вітчизняному фармринку препарату **Телдіпін** від компанії KRKA. Телдіпін продемонстрував високу ефективність та добру переносимість у пацієнтів із ХХН у дослідженні Telmistar, в якому взяли участь пацієнти з ішемічною хворобою серця (вторинна профілактика), ЦД, ожирінням та нефропатією. Препарат підтвердив свою терапевтичну ефективність та потужну антигіпертензивну дію, зокрема, у зниженні САТ на 23 мм рт. ст. після переведення з монотерапії або інших неефективних комбінацій, зниженні ДАТ на 13,2 мм рт. ст., а також досягненні цільового САТ і ДАТ у 70 та 90% хворих відповідно.

Телдіпін також сприятливо діє на вуглеводний і ліпідний метаболізм, зумовлюючи зниження вмісту глюкози та холестерину ліпопротеїнів низької щільності у крові. До того ж препарат чинить позитивний вплив на урикемію, що важливо для пацієнтів із ХХН, – після шести місяців терапії він приводить до значного зниження рівня сечової кислоти (на 39,6 мкмоль/л). Це є сприятливим прогностичним фактором щодо перебігу ХХН та СС-патологій.

Також професорка підкреслила, що важливим питанням є час приймання антигіпертензивних засобів. Загалом призначення препаратів увечері асоційоване зі зменшенням ризику СС-ускладнень та покращенням прогнозу хворих на ХХН (Hermida et al., 2020). Цю точку зору підтверджує також власний досвід ведення осіб із резистентною АГ, значна частка яких має ХХН. При цьому варто зауважити, що вечірнє застосування антигіпертензивних препаратів корелювало із кращим контролем АТ як у нічні, так і денні години у пацієнтів типу «non-dipper» або «night-piker».

Погляд нефролога



Доцентка кафедри нефрології та нирково-замісної терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Стелла Вікторівна Кушніренко зауважила, що основна мета у гальмуванні ХХН – нормалізація АТ. Препаратами вибору для зниження АТ та здійснення ренопротекції у нефрології є іАПФ / прямі інгібітори реніну / БРА, селективні β-блокатори (небіволлол) та α, β-блокатори (карведилол), селективні БКК (лерканідіпін), селективний антагоніст імідазолінових рецепторів (моксонідин), а також діуретики. При цьому лікарські засоби повинні забезпечувати зниження АТ та протеїнурії, здійснювати захист нирок та бути метаболічно нейтральними.

Відповідно до рекомендацій програми «Хвороби нирок: поліпшення глобальних результатів лікування» (KDIGO, 2020) щодо контролю АТ у хворих на ХХН, які не перебувають на діалізі, починати терапію доцільно з блокаторів РААС (іАПФ або БРА) в осіб із супутньою ХХН та з/без ЦД, альбумінурією (≥3 мг/ммоль), нормальну альбумінурією, нормальною або низькою ШКФ і високим АТ. Натомість не рекомендовано застосовувати будь-які комбінації іАПФ, БРА та прямих інгібіторів реніну в пацієнтів із ХХН (із/без ЦД).

Щодо стратегії лікування АГ при ХХН, у пацієнтів із діабетичною або недіабетичною ХХН необхідна фармакотерапія для зниження офісного АТ ≥140/90 мм рт. ст. із рекомендаціями щодо модифікації способу життя (I, A). Потрібно знижувати САТ у діапазоні від 130, але <140 мм рт. ст., при цьому індивідуальне лікування слід розглядати відповідно до його переносимості та впливу на функцію нирок / електроліти (I, A).

За словами лекторки, блокатори РААС розглядають не тільки крізь призму антигіпертензивної дії, – вони ефективніші у зниженні альбумінурії, ніж інші антигіпертензивні засоби. Також блокатори РААС рекомендовані як частина стратегії лікування у пацієнтів з АГ за наявності мікроальбумінурії або протеїнурії (I, A). Комбінацію блокатора РААС із БКК або діуретиком доцільно призначати як ініціальну (I, A), при цьому поєднання двох блокаторів РААС не рекомендоване (III, A). БРА демонструють таку саму ефективність, як іАПФ щодо запобігання СС-смертності, інфаркту міокарда, інсульту та термінальної стадії ниркової недостатності. Зокрема, телмісартан, на відміну від інших сартанів, елімінується з сечею лише у кількості 2%, тобто не потребує корекції дози у разі ниркової недостатності.

Телмісартан зменшує мікроальбумінурію у хворих на ЦД 2-го типу, а також знижує протеїнурію при діабетичній та недіабетичній нефропатії, забезпечуючи довготривалу ренопротекцію, що попереджає прогресування ХХН в осіб із ЦД.

Телміста (телмісартан) від компанії KRKA – ефективний засіб для зниження АТ та досягнення цільових показників САТ і ДАТ. У дослідженні ONTARGET, до якого було залучено найбільшу кількість хворих при вивченні БРА (n=26 600, або 150 тис. пацієнто-років), телмісартан продемонстрував, що має унікальне показання, як-то профілактика СС-подій. Ефективність телмісартану була еквівалентною такій раміприлу в пацієнтів групи високого ризику із СС-патологіями або ЦД (The ONTARGET Investigators, 2008). Своєю чергою Телдіпін – це перша європейська комбінація телмісартану з амлодипіном для ефективного контролю АТ протягом доби.

Рациональними комбінаціями у хворих на АГ та ХХН є:

- іАПФ/БРА + діуретик/БКК (посилене зниження АТ);
- іАПФ/БРА + моксонідин (потужніше зниження АТ);
- іАПФ/БРА + діуретик (при волюмозалежному АТ);
- іАПФ/БРА + β-блокатори (у пацієнтів із тахікардією та осіб молодого віку).

Щодо впливу блокади РААС на ниркові наслідки та пов'язаний із цим ризик гіперкаліємії серед пацієнтів із протеїнуричною ХХН С.В. Кушніренко зазначила, що при моно-, і комбінованій терапії ризик достатньо високий у разі ШКФ <45 мл/хв/1,73 м² (Panagiotis et al., 2018). Отже, хворі, які отримують іАПФ, БРА або діуретик, мають контролювати принаймні щорічно рівень креатиніну/ШКФ та калію у плазмі крові. Оцінка сироваткового калію в осіб із ХХН рекомендована перед початком антиРААС-лікування, через 1-2 тижні після його старту та при кожному збільшенні дози (KDIGO, 2014; ADA, 2021).

Насамкінець докторка наголосила, що, відповідно до сучасних настанов, під час пандемії COVID-19 пацієнтам не можна припиняти приймати антигіпертензивні препарати (іАПФ, БРА), якщо тільки це не рекомендовано клініцистом, адже дані ліки є ключовими в контролі АТ у пацієнтів із захворюваннями нирок. Припинення їх застосування може призвести до серцевого нападу, інсульту або зниження функції нирок (NKF, 2020).

Підготувала **Олександра Демецька**

ЗВІЛЬНИСЬ ВІД КАПКАНА БОЛЮ*

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



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

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

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

** Лікарський засіб виробляється на виробничій площадці у ЄС.

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

Як зберегти життя коморбідного пацієнта з подагрою в еру COVID-19?

Під час епідемії COVID-19 вчені з усього світу, як ніколи, розширюють науковий кругозір та отримують нові знання щодо лікування коронавірусної інфекції – як у попередньо здорових осіб, так і на тлі хронічних патологій. Нині, на жаль, не існує досконалої стратегії терапії, яка була б доречною для кожного пацієнта незалежно від наявності у нього супутніх захворювань. Доказова база постійно доповнюється, дані змінюються. Особи з ревматичними захворюваннями не є винятком і також потребують особливої уваги при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2. Актуальною та достовірною інформацією щодо стратегії ведення пацієнтів із ревматичними патологіями у сучасних реаліях поділилася у межах доповіді, представленої на науково-практичній конференції Всеукраїнської асоціації ревматологів у режимі онлайн (17-19 березня 2021 року), завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д. мед. н., професорка Світлана Іванівна Сміян.

Ревматичні захворювання опорно-рухового апарату та COVID-19

За даними огляду першого півріччя пандемії, пацієнти з ревматичними захворюваннями опорно-рухового апарату мають високу частоту госпіталізації (46%) та смертності (9%), при цьому кількість випадків потрапляння до стаціонара серед осіб із системним червоним вовчаком та васкулітами є більшою, ніж в інших ревматологічних хворих. Основним фактором госпіталізації у цих пацієнтів визначене тривале приймання преднізону в дозі ≥ 10 мг/добу, тоді як лікування хворобомодифікуювальними антиревматичними препаратами (ХМАРП), а саме монотерапія звичайними синтетичними ХМАРП або комбіноване застосування з біологічними ХМАРП, не було пов'язане з підвищенням ризику госпіталізації. Водночас на тлі використання блокаторів фактора некрозу пухлин імовірність госпіталізації зменшувалася.

До загальних несприятливих характеристик відносять вік пацієнта більш ніж 65 років, артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет, хронічну ниркову недостатність, хвороби легень в анамнезі (Stradner et al., 2020).

Пацієнти з подагрою як група високого ризику в умовах пандемії

Лекторка звернула увагу на те, що останні рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) та Американського коледжу ревматологів (ACR) викликали значний подив, адже у них подагра є недооціненою та не віднесена до групи високого ризику. Абсолютний ризик несприятливих наслідків після інфікування SARS-CoV-2 в осіб із подагрою, можливо, є найвищим серед усіх пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

Подагру та ревматоїдний артрит асоціюють із підвищеною імовірністю інфікування (в 1,51 та 2,04 раза відповідно) та смертності від COVID-19 (в 1,3 та 1,6 раза відповідно). Факторами ризику смерті через COVID-19 є чоловіча стать та старший вік, проте у когорті хворих на подагру ризик летальних наслідків від COVID-19 вищий у жінок (Topless et al., 2020).

Коморбідність у пацієнтів із ревматичними захворюваннями

Контроль коморбідності, а саме успішне лікування артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та ішемічної хвороби серця, може значно знизити ризик смерті від COVID-19 та полегшити перебіг патології. За відсутності контролю виникає низка негативних наслідків, таких як збільшення активності коронавірусної інфекції, підвищення показників смертності внаслідок COVID-19, значніше ураження органів та виникнення нових супутніх станів.

Лекторка акцентувала увагу також на такому факторі ризику, як ожиріння, що характерне для хворих на подагру. Дослідження показують, що 72,1% осіб із COVID-19 мали надлишкову вагу або ожиріння, 60,9% пацієнтів з ожирінням померли у відділеннях інтенсивної терапії, а індекс маси тіла (ІМТ) >40 кг/м² посів друге місце серед найпотужніших незалежних чинників ризику госпіталізації після похилого віку.

Загалом коморбідні захворювання діагностують більш ніж удвічі частіше саме у хворих на подагру. Щодо гендерної схильності до певних супутніх станів, ускладнень чи особливостей терапії, у жінок відзначали більшу поширеність тромбоемболії (6,6%), хронічного обструктивного захворювання легень (3,1%), ожиріння, а також застосування діуретиків. Своєю чергою у чоловіків частіше спостерігалися ішемічна хвороба серця (9,4%), фібриляція передсердь (9%), хронічна серцева недостатність (7,7%), інсульт (4,1%) та алкоголізм (5,1%) (Drivelegka et al., 2018).

Світлана Іванівна навела дані власного дослідження, проведеного на базі ревматологічного відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня». У 136 пацієнтів із подагрою найчастіше виявляли такі коморбідні стани, як:

- артеріальна гіпертензія (76,47%);
- дисліпідемія (68,38%);
- гіпергліцеридемія (4,41%);
- ожиріння (67,6%);
- коронарні захворювання (14,7%).

Менеджмент осіб із подагрою під час пандемії COVID-19

У дослідженні J.A. Singh et al. (2020) взяли участь 122 хворих на подагру, інфікованих COVID-19 із березня по червень 2020 р. Було виявлено, що 63% пацієнтів мали один або більше спалахів подагри щомісячно, 11% зверталися до відділення швидкої допомоги, 41-56% скаржилися на погіршення функціонального статусу та збільшення труднощів при лікуванні, а 17-37% звернули увагу на проблеми з доступом до медичної допомоги. Детальніші дані щодо кількості загострень, звернень пацієнтів до лікарів невідкладної медичної допомоги та госпіталізацій представлені в таблиці.

Перебіг подагри ускладнювався також психологічним дистресом середнього/тяжкого ступеня, що був асоційований із проблемами щодо придбання ліків в аптеці, лікування спалахів основного захворювання, отримання інформації стосовно контролю та загострення подагри, хронічним болем та труднощами, пов'язаними з виконанням щоденної роботи.

Цікавим є те, що пацієнти повідомляли про регулярніше застосування уратознижувальної терапії (УЗТ) та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Серед 122 хворих 82% було призначено УЗТ, із них 66% приймали ліки щоденно, а 6% – нерегулярно, з перервами. У даній когорті пацієнтів 44% отримували алопуринол, 15% – фебуксостат та 5% – пробенецид. НПЗП застосовували 36% пацієнтів.

Фебуксостат порівняно з алопуринолом у досягненні цільового рівня сечової кислоти

УЗТ є дуже вагомим фактором успішного перебігу COVID-19 у пацієнтів із подагрою, тож основною метою є досягнення та підтримка цільових показників сечової кислоти (СК). Відповідно до настанови ACR (2020), цільовий рівень СК становить 360 мкмоль/л. За наявності тофусів EULAR рекомендовано зменшувати СК до ще нижчого значення – 300 мкмоль/л.

У дослідженні, що включало 82 пацієнти з гіперурикемією, вивчали ефективність двох препаратів: фебуксостату та алопуринолу. В обох групах проводили

Таблиця. Дані пацієнтів із подагрою на тлі COVID-19	
Дані	n (%)
Щомісячна кількість загострень із березня 2020 р.	
0	22 (18%)
1	31 (25%)
2	23 (19%)
3	10 (8%)
≥ 4	14 (11%)
Кількість звернень до лікарів невідкладної медичної допомоги на місяць	
0	78 (64%)
1	7 (6%)
2	5 (4%)
≥ 3	1 (1%)
Госпіталізація із приводу загострення подагри	3 (2%)



С.І. Сміян

забір венозної крові натще до лікування та через 2, 4 і 6 місяців. Було виявлено значну перевагу фебуксостату над алопуринолом у досягненні цільових рівнів СК. Відтак, на тлі застосування фебуксостату 53,66% хворих досягли цільового рівня СК, тоді як у групі алопуринолу цей показник становив лише 29,27% (Yang et al., 2020).

У багатоцентровому мультинаціональному рандомізованому контрольованому відкритому дослідженні взяли участь 197 пацієнтів із високим рівнем СК (>8 мг/дл, або >476 мкмоль/л). Первинною кінцевою точкою був вплив на жорсткість судинної стінки. Хоча артеріальна жорсткість залишалася стабільною як у групі фебуксостату, так і алопуринолу, фебуксостат виявився ефективнішим у досягненні цільових показників СК. Обидва методи були визнані безпечними щодо ССЗ і добре переносилися. Побічні явища спостерігалися у 52% випадків групи фебуксостату та 62,5% – алопуринолу (Giovambattista et al., 2021).

Вплив фебуксостату на серцево-судинну систему та печінку

Ще в одному дослідженні, метою якого було визначення впливу фебуксостату на ризик розвитку ССЗ, смертності через ці патології та летальності за будь-яких причин, було встановлено, що застосування фебуксостату не пов'язане з вищою імовірністю летальних випадків від усіх причин. Також автори не виявили кореляції між прийманням фебуксостату та смертністю від ССЗ, а ризик їх виникнення на тлі застосування даного препарату не є дозозалежним. Таким чином, фебуксостат має прийнятний профіль безпеки (Deng et al., 2020).

На відміну від алопуринолу, фебуксостат відрізнявся також значно нижчою гепатотоксичністю, навіть щодо осіб із жировою хворобою печінки. Частота гепатотоксичних ефектів становила 9,4% у групі фебуксостату, тобто у трьох хворих із 32, тоді як у когорті пацієнтів, які приймали алопуринол, цей показник був 35,3%, тобто у 36 хворих зі 102 (Lee et al., 2019).

Інгібітори ксантиноксидази та COVID-19

С.І. Сміян наголосила, що сьогодні з'являється все більше даних про те, що ксантиноксидаза (КО) відіграє певну роль у розвитку та перебігу запалення, викликаному вірусом SARS-CoV-2. Зокрема, вона зумовлює вироблення вільних радикалів, які своєю чергою беруть участь у розвитку цитокінового шторму. СК пов'язана з рівнем КО і тому є потенційним прогностичним маркером у випадках COVID-19 із ризиком виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому. Крім того, інгібітори КО алопуринол і фебуксостат можна застосовувати в межах профілактики чи лікування у хворих на коронавірусну інфекцію (Pratomo et al., 2021).

На фармацевтичному ринку України фебуксостат представлено, зокрема, препаратом Ефстат (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Ефстат – генеричний лікарський засіб із доведеною біоеквівалентністю референтному фебуксостату. Перевагами Ефстату є ефективна терапія подагри та пригнічення синтезу СК у комплексі зі сприятливим співвідношенням ціни та якості.

Підготувала Ольга Маковецька



Отрута, що лікує: ефективна терапія остеоартриту місцевим препаратом на основі зміїної отрути

Ліки й отрути – суть одна й та сама, все залежить від дози
Парацельс

У світі на сьогодні виявлено понад 100 тис. видів отруйних тварин. Кожна з них здатна виробляти секрети, які часто містять до 100 різних молекул та ефективно використовуються для захисту й полювання на здобич. Отрути тварин є складними хімічними сумішами фармакологічно активних компонентів, зокрема білків, пептидів та ферментів зі специфічною біологічною активністю, а також деяких небілкових сполук, таких як вуглеводи, ліпіди, іони металів і невідомі натепер речовини.

При вивченні отрут тварин дослідники спершу мали на меті зрозуміти їх дію та можливості отримання протитотрут. Згодом додатковими причинами, які зацікавили науковців у всьому світі, стали різноманітність складу отрут тварин, спеціалізація та ефективність компонентів, більшість із яких – пептиди, що з високою селективністю та спорідненістю впливають на безліч молекулярних мішеней, зокрема мембранні рецептори, іонні канали, ферменти або різні гемостатичні шляхи (Beraud, Chandy, 2011). Нині компоненти отрути тварин використовують як цінні та потужні засоби фармакологічних досліджень.

Фармацевтична промисловість виробляє такі препарати, як каптоприл, аграстат та ептіфібатид, розроблені на основі компонентів зміїної отрути (Waheed et al., 2017). Багато додаткових складових отрут тварин наразі проходять різні стадії клінічних досліджень як медикаментозні засоби.

Зміїна отрута як засіб для знеболення

Адекватний контроль болю все ще залишається значним викликом та незадоволеною медичною потребою у XXI ст. Оскільки потенціал так званих малих молекул, які зазвичай використовують для знеболювання, не завжди дозволяє досягти необхідних рівнів зменшення болю та селективності, при розробці нових препаратів науковці все частіше звертаються до природних речовин.

Отруйних тварин зазвичай стереотипно сприймають виключно як джерела болю й страждань. Однак саме отрути, які можуть призвести до смерті при безпосередньому «введенні» твариною-господарем, можуть виявитися анальгетиками наступних поколінь і вводитимуться клініцистами з метою припинення болю, поліпшення, а можливо і збереження, якості життя пацієнтів.

Останніми роками відбулися значні відкриття знеболювальних властивостей природних отрут змії, павуків і навіть комах, які є джерелами отримання пептидів із величезним терапевтичним потенціалом. Перетворення білкової отрути на фармацевтичне «рідке золото» все частіше стає метою фармацевтів і клініцистів (Trim et al., 2013).

«Мішені» терапії болю

Більшість «фармакологічно корисних» білків при терапії болю – це рецептори, пов'язані з G-білком (GPCR), ферменти, іонні канали та навіть фактори росту. Нині GPCR є найпоширенішими «мішенями» для наявних методів лікування з використанням іонних каналів (Mathie, 2010).

Морфін є одним із перших відомих і досі найчастіше використовуваних анальгетиків, що діє на опіодні рецептори GPCR, але значні побічні ефекти

та фармакологічні проблеми все ще перешкоджають його застосуванню. Інгібітори ферментів, що пригнічують активність циклооксигенази (ЦОГ), також мають давню історію клінічного використання. Дію цих нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) було вдосконалено за рахунок зменшення активності ЦОГ-1 та зосередження уваги на больовому шляху ферменту ЦОГ-2. Значний інтерес викликають також іонні канали, хоча їх потенційно найважче модулювати. Потенціалзалежні натрієві канали та канали із транзиторним рецепторним потенціалом (TRP) є важливими «мішенями» при лікуванні болю, які утворюють критичні компоненти ноцицептивного сенсорного шляху (Mathie, 2010).

Можливості застосування місцевих препаратів на основі зміїної отрути для терапії остеоартриту

У медичній практиці препарати на основі отрут використовують як засоби, що сприяють безпечному, протизапальному ефекту. Широке застосування вони отримали і в лікуванні застарілих форм радикуліту, ішіасу, ревматизму, а також при артриті, невралгіях, поліартритах, міозитах (Конопльова, 2012). При місцевому застосуванні отрута сприяє збільшенню еластичності тканин, діє як кератолітичний, анальгетичний, протизапальний, протинабряковий і місцевопідразнювальний компонент (Хабриев та співавт., 2016).

Остеоартрит (ОА) – одне з основних захворювань суглобів XXI ст., що вражає переважно осіб похилого віку та зумовлює соціальний, медичний і фінансовий тягар для всього суспільства. Фізіологічні наслідки ОА включають біль, запалення та руйнування суглобової тканини, що призводить до обмеження рухів кінцівок і суттєвого погіршення якості життя. Традиційними лікувальними підходами є фізіотерапія, застосування НПЗП, базових хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів, цитокінова терапія тощо, яким притаманні певні обмеження (Quan et al., 2008).

Важливість застосування альтернативної терапії ОА згадується ще в системі традиційної індійської медицини Аюрведа. Зокрема, встановлено ефективність вікової практики використання отрути змії (кобри) при артриті для лікування болю в суглобах, запалення (Viegas, 2010).

Вивченню наукових основ використання отрути кобри як протиаартритного засобу було присвячено роботу А. Gomes et al. (2010). Це дослідження з використанням експериментальної тваринної моделі артрити показало, що отрута індійської кобри *Naja kaouthia* суттєво антагонізує зміни в біомаркерах артрити. На думку авторів, отримані результати допоможуть перейти до детального вивчення активних

компонентів зміїної отрути та їх механізмів дії на клітинному й молекулярному рівнях. Завдяки цьому надбання традиційної індійської медицини використовуватимуться на новому рівні з метою подолання такого важкого хронічного захворювання, як артрит (Gomes, 2010).

ОА являє собою актуальну медичну й соціальну проблему, є джерелом страждань багатьох пацієнтів, а також частою причиною коротко- або довготривалої непрацездатності (Martel-Pelletier et al., 2016). Ефективний контроль болю є одним із головних напрямів терапії даного захворювання.

Патогенез больового синдрому, незалежно від етіологічного фактора, розвивається відповідно до єдиних патогенетичних закономірностей: до запального процесу залучається зв'язковий апарат, спостерігаються стійка напруга м'язів, порушення біомеханіки, недостатність антиноцицептивних механізмів та ознаки периферичної й центральної сенситизації. Тому лікування ОА має бути багатоконпонентним і включати призначення НПЗП, опіоїдів, міорелаксантів, засобів, що знижують прояви центральної сенситизації, вітамінів групи В; необхідною є також локальна терапія (Mathiessen, Conaghan, 2017; Bruyere et al., 2019).

Найбільш патофізіологічно та симптоматично обґрунтованим для лікування болю є застосування НПЗП. Проте їх часте використання супроводжується багатьма несприятливими явищами. Тому пошук ефективних і безпечних засобів знеболення у пацієнтів з ОА являє собою актуальне завдання. За наявності протипоказань до призначення НПЗП як альтернативу можна використовувати локальну терапію (Bruyere et al., 2019; Каратеев та співавт., 2015).

У даному контексті закономірний інтерес викликає поява нових засобів для місцевого застосування, що містять складні суміші органічних і неорганічних речовин. Це, зокрема, мазі, до складу яких входять отрути деяких видів змії (Шишкова, 2018; Громова, Цурко, 2020).

При подразненні чутливих рецепторів шкіри і подальшому всмоктуванні таких речовин, як гістамін, ферменти й органічні кислоти відбувається розширення судин, поліпшується трофіка тканин, що сприяє знеболювальному ефекту подібних препаратів. Різноманітні механізми дії та наявність багатоконпонентної основи таких мазей роблять їх цікавими для проведення досліджень із метою детального вивчення ефективності та подальшого впровадження у клінічну практику.

Метою обсерваційного рандомізованого неінтервенційного дослідження тривалістю чотири тижні М.А. Громової та В.В. Цурко (2020) була оцінка лікувальної дії, ефективності й переносимості



Д.Г. Рекалов

мазі, до складу якої входить отрута кобри, порівняно з НПЗП у комплексній терапії хворих на ОА. Загалом 76 пацієнтів були розділені на дві рівні групи для отримання локальної терапії маззю зі зміїною отрутою та такої ж локальної терапії + таблетовані НПЗП. Результати оцінювали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), опитувальником щодо виразності ОА університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC), шкалою задоволеності лікуванням на думку пацієнта і лікаря тощо.

Було показано, що біль, скутість, порушення функції суглобів зменшилися за ВАШ і опитувальником WOMAC в обох групах через два тижні від початку лікування. Тенденція до зниження показників у 1-й та 2-й групах зберігалася до 4-го тижня спостереження удвічі та тричі відповідно.

Також важливим результатом даного дослідження є хороша переносимість мазі (як ізольовано, так і при комплексному лікуванні з НПЗП). Доказом ефективності місцевої терапії в обох групах було зниження потреби пацієнтів (або повна відмова) від приймання НПЗП. Несприятливі явища не спостерігалися в жодного пацієнта обох груп. Науковці дійшли висновку про підтвердження ефективності й переносимості мазі зі зміїною отрутою для місцевого лікування при ОА.

Роль запалення в патогенезі ОА

Незважаючи на те що ОА переважно розглядають як дегенеративне захворювання суглобів, нині отримано переконливі докази, що свідчать про важливу роль запалення у розвитку і прогресування цього захворювання. Запальний процес при ОА, в реалізації якого задіяний каскад прозапальних медіаторів, локалізується не тільки в синовіальній оболонці, але й гіаліновому хрящі, кістковій, періартикулярних м'яких тканинах. До його реалізації залучений великий каскад прозапальних медіаторів (Бадокін, 2010).

Ключову роль відіграє ІЛ-1β, який експресується в ураженому ОА хрящі та стимулює вироблення металопротеїнази. Цей цитокін також гальмує експресію колагену і протеогліканів, сприяє синтезу активатора плазміногену, стимулює синтез і вивільнення деяких ейкозаноїдів – простагландинів і лейкотрієнів. Він визначає рівень каталітичного процесу при ОА. До патогенезу цього захворювання залучені також інші прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлин α, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, онкостатин-М, фактор інгібіції лейкемії. Значний спектр медіаторів, спрямованих на індукцію запального процесу в тканинах суглоба при ОА, підкреслює доцільність застосування препаратів із протизапальною активністю в лікуванні хвороби (Бадокін, 2011).

Лікування ОА передбачає усунення зовнішніх факторів, що зумовлюють його розвиток, зменшення або повне купірування болю в суглобах і відновлення їх функцій, вплив на прояви реактивного артриту, профілактику подальшого прогресування. Фармакотерапія включає два основні класи ліків: симптоматичні засоби негайної дії та препарати, які структурно модифікують хрящ. Якщо перша група спрямована на пригнічення суб'єктивних проявів ОА, то друга — на уповільнення темпів прогресування.

До симптом-модифікувальних засобів передусім відносять НПЗП, без яких неможлива комплексна терапія ОА. Їх призначення виправдане наявністю при ОА запального процесу в тканинах суглоба. Позитивна дія НПЗП при ОА визначається їх протизапальним ефектом та виразною анальгетичною дією. Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2004), НПЗП при ОА слід застосовувати як місцево, так і системно. Проте слід мати на увазі, що майже всі хворі на ОА — особи похилого віку з підвищеною частотою та виразністю побічних явищ НПЗП при системному застосуванні. Тому актуальною є локальна терапія, яка дозволяє їх уникнути.

Великий спектр несприятливих ефектів НПЗП стимулював науковців до пошуків інших ефективних методів лікування захворювань опорно-рухового апарату, які включають локальну терапію капсаїцином, димексидом, препаратами, що містять природні отрути тощо. Позитивним аспектом локальної терапії є адресне надходження лікарського засобу, який діє безпосередньо на вогнище болю, не впливаючи на інші тканини. При цьому місцеві препарати є зазвичай безпечними, оскільки їх концентрація у плазмі залишається невеликою, а в тканинах суглоба — у кілька разів вищою.

Випросал В® — місцевий засіб на основі зміїної отрути

До засобів локальної терапії належить мазь Випросал В® (АТ «Гріндекс»). Це суміш кількох відомих подразників: саліцилової кислоти (1%), камфори (3%) і скипидару (3%), які здавна успішно використовують у препаратах локальної дії. Камфора діє на шкірні рецептори як легкий беззаспокійливий і протисверб'язний засіб, стимулює нервові закінчення шкіри і викликає зменшення інтенсивності болю й дискомфорт (Reynolds, 1995). Скипидар, що є складовою частиною препаратів із подразливою дією, зарекомендував себе як ефективний і безпечний засіб (Jacknowitz, 1993).

Основний компонент Випросалу В® — отрута гадюки *Viperæ berus*, що являє собою

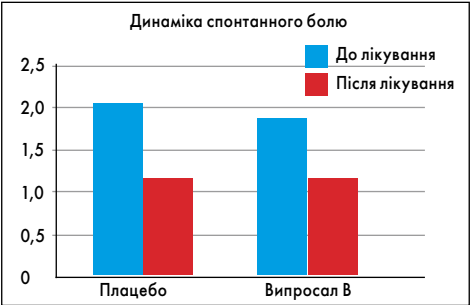


Рис. 1. Зміни середніх значень оцінки спонтанного болю

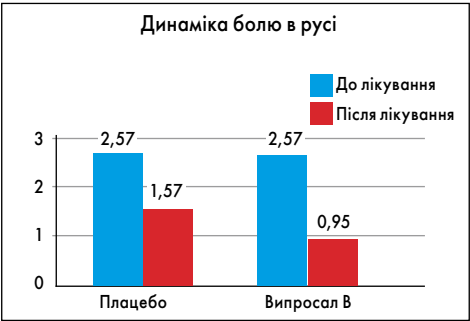


Рис. 2. Зміни середніх значень оцінки болю в русі до та після лікування

Примітка: Адаптовано за: В.В. Бадокін, 2011.

Таблиця. Зміни оцінок болю за ВАШ при застосуванні мазі Випросал В® порівняно із плацебо			
Показник	Група плацебо	Група Випросалу В	p
Оцінка за ВАШ (СЗ ± СП) наприкінці дослідження	32,1±3,30	22,8±2,43	0,025
Зміна оцінки за ВАШ (СЗ ± СП) упродовж дослідження	-19,6±2,91	-27,9±2,62	0,038
Примітка: СЗ — середнє значення, СП — стандартна похибка. Адаптовано за: В.В. Бадокін, 2011.			

складну суміш білків, багато з яких мають ферментативну дію. Отрута містить протеолітичні ферменти, такі як тромбін, фосфатазу, фосфодіестеразу, оксидазу L-амінокислоти тощо. При нанесенні отрути в невеликих концентраціях на неущожену шкіру вона не чинить системних ефектів, оскільки білки у її складі не проникають усередину. За місцевого застосування отрута діє як подразнювальний компонент. Хоча мазь Випросал В® є сумішшю контрподразнювальних складових, вони містяться у невеликих концентраціях і тому не призводять до надмірного подразнення шкіри. Фармакологічна активність окремих компонентів досягається різними механізмами, чим і зумовлена клінічна ефективність мазі. При нанесенні на шкіру контрподразники стимулюють місцеву запальну реакцію, і цей парадоксальний ефект сприяє зменшенню болю в іншій ділянці, зазвичай суміжній або тій, що знаходиться під поверхнею шкіри (Green, 1991).

Препарат Випросал В® випускається у сучасній лікарській формі — гідрофільній емульсії, що забезпечує поступове вивільнення активних компонентів та їх тривалу дію безпосередньо у вогнищі патології, не залишає плям та дозволяє шкірі дихати.

У рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 92 амбулаторних пацієнтів (обох статей, віком 18-70 років) із ОА, болем у попереку, невралгією та захворюваннями м'яких тканин (як-от тендиніти, міозити, бурсити) оцінювали клінічну ефективність мазі Випросал В® (Бадокін, 2011). Тривалість лікування становила сім днів. Критерієм ефективності терапії була оцінка болю за ВАШ у межах від 0 (немає болю) до 100 мм (нестерпний біль). Спонтанний біль оцінювали таким чином: 0 — немає болю, 1 — незначний біль, 2 — помірний, 3 — серйозний і 4 — дуже серйозний. Біль у русі визначали за тією ж шкалою, що і спонтанний. Отримані результати представлені в таблиці та на рисунках 1 і 2.

Мазь Випросал В® добре переносилася пацієнтами, несприятливих явищ не зафіксовано. Різниця в динаміці результатів за ВАШ була достовірною між основною і контрольною групами (p<0,05). При застосуванні Випросалу В пацієнти вживали менше беззаспокійливих таблеток: 3,95 vs 6,11 у групі плацебо, хоча ця різниця не була статистично достовірною.

Таким чином, дослідження продемонструвало, що застосування препарату Випросал В® сприяло швидкому і значущому зниженню інтенсивності болю без зростання ризику побічних ефектів (Бадокін, 2011).

Проблема коморбідності у пацієнтів з ОА

Важливою є також проблема коморбідності ОА з низкою серйозних патологій, як-от серцево-судинні (ССЗ), цереброваскулярні захворювання, артеріальна гіпертензія, ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет тощо. У хворого віком від 50 років, що страждає на ОА, зазвичай наявні понад п'ять хвороб, і практично не зустрічаються особи з первинним ОА, які не мають супутніх соматичних захворювань (Насонова, 2009).

Це диктує необхідність жорсткої оцінки передбачуваної користі й можливого ризику від призначуваної протибольової терапії. На тлі коморбідності надмірне й нерациональне призначення ліків без урахування особливостей їх взаємодії призводить до різкого зростання ймовірності розвитку небажаних ефектів терапії та, отже, погіршення перебігу захворювань (Шишкова, 2018).

Тому призначення таким пацієнтам місцевого лікування ОА може бути шляхом розв'язання даної проблеми. Адже позитивним аспектом локальної терапії є адресне надходження препарату, який діє безпосередньо на вогнище болю, не впливаючи на інші тканини. При цьому зазвичай має місце висока безпека ліків, оскільки їх концентрація у плазмі залишається невеликою, а у тканинах суглоба — у декілька разів вищою.

Локальні засоби, такі як мазь Випросал В® на основі отрути гадюки, є ефективними та безпечними і показані при моно- й олігосуглобовому ураженні, місцевій запальній патології навколосуглобових м'яких тканин, болю в поперековому відділі спини тощо. Локальна форма є ефективним самостійним

симптоматичним варіантом при ОА колінних суглобів і дрібних суглобів кистей, болю у спині (рівень доказовості ІА) (McAlindon et al., 2014; Bruyere et al., 2014).

Висновки

Зміїні отрути є одними з найцікавіших тваринних отрут за складністю, еволюцією та терапевтичною придатністю. Поглиблене розуміння еволюції, взаємозв'язків структури та патологічних механізмів цих токсинів є важливим для розробки нових препаратів на основі компонентів отрут. Останні дослідження у сферах геноміки, протеоміки та біоактивності, а також поглиблення розуміння людської фізіології сприяють підвищенню якості та швидкості досліджень компонентів зміїних отрут. Різноманітність біологічних функцій цих молекул ще потребує детального вивчення, але наявні знання дозволяють успішно застосовувати їх для лікування низки захворювань, зокрема як компонента місцевих препаратів для терапії ОА та ревматичного болю.

Аргументами на користь вибору препаратів для місцевого застосування (не НПЗП) є значно менша частота побічних ефектів, ніж при системному застосуванні НПЗП, необхідність враховувати сумісність НПЗП із базовою терапією і лікуванням коморбідних захворювань, особливо у літніх пацієнтів. Засоби для місцевого застосування, зокрема мазь на основі отрути гадюки Випросал В®, забезпечують достатній анальгетичний ефект, добре переносяться, можуть застосовуватися тривалий час без розвитку звикання або синдрому відміни.



Випросал В®

Мудре рішення проти болю!

- Зменшує біль і запалення¹
- Ефективність забезпечує стандартизована отрута гадюки звичайної¹

Grindex

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Випросал В®.

Скорочена інформація про лікарський засіб Випросал В®
Склад: діючі речовини: отрута гадюки звичайної, камфора рацемічна, олія терпентинна, кислота саліцилова; 1 г мазі містить 0,05 МОД отрути гадюки звичайної сухої, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 10 мг кислоти саліцилової. **Лікарська форма.** Мазь. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують місцево при болю у суглобах та м'язах. **Показання.** Беззаспокійливий засіб для зовнішнього застосування при болю у суглобах та м'язах. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента мазі, ацетилсаліцилової кислоти або до інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Бронхіальна астма та ін. **Побічні реакції.** При підвищеній чутливості шкіри до компонентів мазі при застосуванні можуть виникати свербіж, набряк або кропив'янка та ін. **Спосіб застосування та дози.** На болючу ділянку наносити маленькими порціями 5–10 г (1–2 чайні ложки) мазі та втирати її у шкіру залежно від інтенсивності болю 1–2 рази на добу, до зникнення больового синдрому. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ «Таллінський фармацевтичний завод», Тонді 33, 11316, Таллінн, Естонія.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією. РП. № UA/3885/01/01 від 04.09.2020 (термін дії необмежений). Код: UA-VSL-0001-0121

За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс»:
03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, оф. 3. Тел.: +38 (044) 498-42-32.
E-mail: info@grindex.ua, https://www.grindex.ua, https://viprosal-vua

Висвітлення нових даних стосовно антиагрегантної терапії при ГКС: 1-й день, 1-й місяць, 1-й рік

Актуальними питаннями сучасної кардіології залишаються персоналізована антиагрегантна терапія у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) після проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), баланс ішемічного й геморагічного ризику в таких хворих, роль антитромботичної монотерапії тощо. Для обговорення зазначених питань за підтримки компанії «Санофі» 9 квітня 2021 року було проведено вебінар із залученням провідних експертів з різних куточків світу.

Зниження ризику кровотечі у пацієнтів, яким проводять ЧКВ: клінічна необхідність?



Роксана Мехран, професорка клініки Маунт Сінай (Нью-Йорк, США)

Ускладнення, що пов'язані з кровотечами після ЧКВ, асоційовані зі значними економічними витратами через тривале перебування у стаціонарі. Однак найважливішим є те, що вони також корелюють із короткочасною та довгостроковою захворюваністю і смертністю. Зокрема, кровотеча після виписки зі стаціонара є основним предиктором довгострокової смертності, що сягає 13% в осіб із кровотечею, тоді як у пацієнтів без кровотечі цей показник становить 1,9% (Genereux et al., 2015).

Водночас даного ризику можна уникнути за допомогою стратегії запобігання кровотечі. При цьому варто усвідомлювати, стосовно яких хворих слід виявляти найбільшу пересторогу та як саме застосовувати таку лікувальну тактику, особливо якщо пацієнтові проводять ЧКВ.

У дослідженні ADAPT-DES за пацієнтами після ЧКВ спостерігали протягом двох років та виявили, що ускладнені кровотечі після виписки зі стаціонара відбулися у 6,6% випадків (Genereux et al., 2015).

У реєстрі PARIS клініки Маунт Сінай (Нью-Йорк, США) було зафіксовано, що 30% хворих після виписки потребували переривання подвійної антитромботичної терапії (ПАТТ) через сильну кровотечу (Mehran et al., 2013). Це, свого роду, «хибне коло»: лікар призначає антиагрегантні схеми, у пацієнта починається кровотеча, для зупинки якої ПАТТ припиняють, після чого відбувається ішемічна подія, виникненню якої потрібно було запобігти. Отже, постає слушне запитання: чи можна попередити кровотечу, щоб не доводилося переривати чи змінювати терапію?

Існує компроміс між типами інфаркту міокарда (ІМ) та кровотечі. У рандомізованому дослідженні TRACER у 12944 пацієнтів із ГКС було оцінено типи кровотеч та зроблено спробу з'ясувати, коли саме баланс зміщується у несприятливий бік. Йшлося про серйозні кровотечі, коли ризик смерті після них є набагато вищим, ніж ІМ після ЧКВ (Valgimigli et al., 2017).

Дослідники виконали прогностичну оцінку ризику за шкалою PRECISE-DAPT для пацієнтів із низькою ймовірністю кровотечі та високим тромботичним ризиком. Кількість балів за шкалою PRECISE-DAPT >25 (максимальна – 100) вказує на високий ризик кровотечі (Costa et al., 2017). Було встановлено, що у хворих груп середнього та високого ризику кровотечі також спостерігалася значна ймовірність тромботичних ускладнень: 38% із високим ризиком кровотечі та великою кровотечею мали серйозні ішемічні події (Valgimigli et al., 2017).

Академічний дослідницький консорціум із високого ризику кровотечі (ARC-HBR) ухвалив консенсус, що стандартизує визначення високого ризику кровотечі у пацієнтів, які зазнають ЧКВ, з метою інтерпретації даних клінічних випробувань стентів та лікарської тактики, а також для його застосування у повсякденній практиці. Відповідно до консенсусу, високий ризик кровотечі визначається як ризик кровотечі 3-5-го типу згідно з Академічним дослідницьким консорціумом із кровотечі (BARC)

≥4% протягом року після ЧКВ або внутрішньочерепного крововилив у ≥1% (Urban et al., 2019).

Пацієнти вважаються такими, що мають високий ризик кровотечі, якщо вони відповідають щонайменше одному основному критерію, як-то:

- очікувана довгострокова антикоагуляція після ЧКВ;
- тяжка або термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН);
- анемія;
- спонтанна кровотеча, що потребує госпіталізації або переливання за попередні шість місяців;
- помірна або тяжка тромбоцитопенія.

Також пацієнти вважаються такими, що мають високий ризик кровотечі, якщо вони відповідають принаймні двом другорядним критеріям, серед яких:

- захворювання печінки;
- онкопатологія;
- приймання пероральних антикоагулянтів;
- заплановане оперативне втручання.

При цьому відомо, що хворі, які відповідають критеріям високого ризику кровотечі (близько 45%) і мають ризик кровотечі протягом одного року до 9%, характеризуються вищою захворюваністю та смертністю, зокрема більшою поширеністю ІМ (Cao et al., 2020).

Отже, після проведення ЧКВ потрібно застосовувати ПАТТ, оскільки вона дійсно запобігає розвитку ішемічних явищ, та пам'ятати про ризик кровотечі. Своєю чергою у пацієнтів із високою ймовірністю кровотечі можна розглянути наступні можливості адаптації антитромботичної терапії (Carodanno et al., 2020):

- скорочення тривалості ПАТТ;
- деескалацію ПАТТ від потужного до слабшого агента;
- відмову від ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на користь монотерапії інгібіторами P2Y₁₂.

День 1-й – антиагрегантна потужність: більше не завжди краще?



Чо-Кай Ву, професор кафедри внутрішньої медицини клініки Тайванського університету (Тайбей, Тайвань)

Протягом перших 30 днів після ГКС інтенсивна антитромботична терапія зазвичай має переваги над підвищеним ризиком кровотечі. Проте в останніх клінічних настановах, як і раніше, рекомендовано враховувати ймовірність кровотечі і тромбозів у конкретних груп пацієнтів. **При супутній фібриляції передсердь (ФП) препаратами вибору для ПАТТ залишаються клопидогрель з АСК** (Rodriguez, Harrington, 2021).

Існує декілька основних та другорядних критеріїв високого ризику кровотечі. При виборі ПАТТ з обережністю слід підходити до пацієнтів із внутрішньочерепним крововиливом в анамнезі, а також багатьма супутніми захворюваннями (Urban et al., 2019).

У дослідженні TRITON-TIMI 38, в якому застосовували прасугрел, та PLATO, де пацієнти приймали тікагрелор, було продемонстровано перевагу нових антиагрегантів порівняно з клопидогрелем щодо зниження серйозних несприятливих серцево-судинних (СС) подій (Wiviott et al., 2007). Але використання тікагрелору чи прасугрелу, як і раніше, не показало

загальної клінічної користі у підгрупі літніх хворих, особливо віком >75 років, через високу частоту кровотеч. Зокрема, у випробуванні PLATO кількість кровотеч через приймання тікагрелору була більшою порівняно із клопидогрелем (Wallentin et al., 2009).

Своєю чергою у нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 1009 осіб після 70 років із ГКС без елевачії сегмента ST група пацієнтів (n=500) отримувала клопидогрель у дозі 75 мг, тоді як інша (n=502) – 90 мг тікагрелору або 10 мг прасугрелу. Період спостереження становив один рік, первинною кінцевою точкою був результат кровотечі та чистої клінічної користі. У пацієнтів обох груп спостерігалися низький рівень гемоглобіну й порушення функції нирок. Понад 80% від загальної кількості учасників отримували при виписці ПАТТ та приймали інгібітори протонної помпи.

Було встановлено, що пацієнти на терапії клопидогрелем мали на 30% нижчий ризик первинної кровотечі, а також демонстрували тенденцію до кращих результатів щодо загальної клінічної користі порівняно із групою тікагрелору/прасугрелу. При цьому частота тромботичних подій в обох групах була зіставною. У літніх хворих застосування клопидогрелю з АСК не призводило до збільшення тромботичних подій, але зменшувало кількість кровотеч. **Дослідники дійшли висновку, що клопидогрель (Gimbel et al., 2020):**

- є сприятливою альтернативою тікагрелору в осіб похилого віку із ГКС без підйому сегменту ST;
- пов'язаний із меншою кількістю кровотеч порівняно з новими інгібіторами P2Y₁₂.

Щодо вибору ПАТТ у пацієнтів із ФП, відповідно до останніх рекомендацій для осіб із вже наявною ФП слід скоротити тривалість потрійної терапії (не більш як один місяць), тоді як подвійної – з одного року до шести місяців (Guedeney, Collet, 2020).

При цьому зазначається, що серед інгібіторів P2Y₁₂ клопидогрель є варіантом вибору, оскільки у таких пацієнтів наявний підвищений ризик кровотеч. До того ж у більшості досліджень за участю осіб із ФП та ішемічною хворобою серця клопидогрель використовували як препарат вибору. Таким чином, за відсутності нових доказів потрібно призначати клопидогрель хворим на ФП у перший день після ЧКВ (Angelillo et al., 2021).

Також вельми актуальним є питання щодо ПАТТ у пацієнтів, які перенесли інсульт. Встановлено, що **якщо в анамнезі у пацієнтів із ГКС наявний інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), застосування прасугрелу може призводити до 50% збільшення смертності від будь-яких причин** (Wivott et al., 2007). Таким чином, в осіб, які перенесли інсульт або ТІА, слід з обережністю призначати потужні інгібітори P2Y₁₂, тоді як у певних випадках клопидогрель є більш безпечним та кращим варіантом.

Як відомо, населення Східної Азії більшою мірою схильне до розвитку кровотеч порівняно з європейською популяцією (Levin et al., 2014). У дослідженні RHILLO (n=800) було показано, що у пацієнтів на тікагрелорі ІМ розвивався приблизно на 50% частіше порівняно з представниками східно-азійської популяції, що приймали клопидогрель. При цьому хворі групи тікагрелору мали вищий ризик великих та малих кровотеч (у 1,7 раза) (Goto et al., 2015).

В іншому рандомізованому дослідженні тікагрелор призводив до вдвічі більшої ймовірності великих кровотеч порівняно із клопидогрелем у хворих на ГКС з 1-го дня після ЧКВ. При цьому загальна частота серйозних несприятливих СС-подій також мала тенденцію до зростання у групі тікагрелору. Було зроблено висновок, що у корейських пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ, застосування тікагрелору супроводжувалося значно вищим ризиком клінічних кровотеч (Park et al., 2019).

Унаслідок проведених досліджень висновки експертно-го консенсусу щодо лікування ГКС у мешканців Східної Азії полягають, зокрема, в тому, що клопідогрель у поєднанні з АСК є доцільним вибором ПАТТ в осіб із ГКС чи після ЧКВ. При використанні потужних інгібіторів P2Y₁₂ у стандартному дозуванні необхідно враховувати підвищений ризик кровотеч у даній популяції (Huo et al., 2019).

Таким чином, у пацієнтів похилого віку (особливо >70 років) потужна ПАТТ може призвести до вищої частоти кровотеч без певної клінічної користі.



Місяць 1-й – антитромботичний режим: проактивна або реактивна деескалація?



Дірк Сіббінг, професор відділення кардіології клініки Мюнхенського університету імені Людвіга – Максиміліана (Мюнхен, Німеччина)

Збалансувати антитромботичну терапію після ЧКВ досить непросто через цілу низку зовнішніх та внутрішніх факторів, які впливають на ймовірність розвитку тромботичних ускладнень і кровотеч. Отже,

вкрай важливо врівноважити ризик ішемії та кровотечі шляхом вибору лікарських засобів, їх дозування та тривалості терапії. В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) запропоновано стратегію, що дозволяє індивідуально підбирати та коригувати терапію, зокрема у ранньому періоді після ЧКВ шляхом деескалації ПАТТ (Collet et al., 2020).

Деескалація – це перехід від потужного антиагрегантного препарату, зокрема прасугрелу чи тікагрелору, на клопідогрель для зниження ступеня інгібування P2Y₁₂, що рекомендовано міжнародним експертним консенсусом із переключення антитромботичної терапії (Angiolillo et al., 2017). Як відомо, ще в дослідженні III фази TRITON-TIMI 38 було продемонстровано кращу ефективність прасугрелу порівняно із клопідогрелем після ЧКВ. Натомість висока ефективність завжди має свою ціну, – у даному випадку йдеться про кровотечу. Особливо гостро це питання постає у хронічну фазу, тобто протягом підтримувальної терапії (Wiviott et al., 2007; Antman et al., 2008). Таким чином, якщо минуло декілька діб або навіть тижнів, і тромботична користь від застосування препарату була найбільш помітною, настає час для кожного пацієнта після ЧКВ ретельніше ставитися до ризику кровотечі.

У дослідженні PLATO не проводили спеціального аналізу осіб після ЧКВ, натомість є дані оцінки первинної когорти пацієнтів із підвищенням сегмента ST, на підставі яких можна констатувати переваги щодо зниження ризику тромбозу стенту при застосуванні в ранньому періоді тікагрелору порівняно із клопідогрелем. Щодо прасугрелу, то проблема кровотечі актуалізується під час тривалого лікування (Becker et al., 2011; Velders et al., 2016).

У реальній клінічній практиці при спробі збалансувати ризик тромбозу та кровотечі та до того ж враховувати соціоекономічні аспекти терапії, часто має місце такий феномен: у значної частки пацієнтів (15-28%) відбувається деескалація із прасугрелу/тікагрелору на клопідогрель (Zettler et al., 2017). **Отже, деескалація має важливе значення та широко використовується у щоденній клінічній практиці.**

У дослідженні PRAGUE-18 порівнювали прасугрел та тікагрелор у пацієнтів, що перенесли первинне ЧКВ, при цьому економічні аспекти відігравали не останню роль. Понад 50% хворих були переведені на клопідогрель, незважаючи на те що вони брали участь у рандомізованому контрольованому випробуванні, й таким чином дизайн було порушено (Motovska et al., 2018).

На додаток, кровотечі були комбінованою точкою багатоцентрового дослідження TOPIC, присвяченого одноманітній та некерованій деескалації ПАТТ після ГКС (Cuisset et al., 2017). Науковці виявили, що у «переключеній» (деескалованій) когорті хворих спостерігався значно нижчий ризик побічних ефектів (13%) порівняно з «непереключеною» (26%), при цьому відносна зниження ризику кровотеч було на 70% нижчим.

Відповідно до реєстру SCOPE (n=1363), деескалація супроводжується збільшенням імовірності серйозних СС-подій та ІМ (De Luca et al., 2017). Зазначені обсерваційні дані вказують на те, що не можна проводити деескалацію тоді, коли заманеться, а слід приймати клінічно виважені рішення.

У випробуванні POLYTECH-ACS (n=2354) було показано, що зменшення дози прасугрелу з 10 до 5 мг протягом 30 днів після ЧКВ не впливало на ефективність препарату. При цьому частота кровотеч знижувалася із 5,9% (у групі 10 мг прасугрелу) до 2,9% (у групі деескалації дози до 5 мг) (Kim et al., 2020).

Таким чином, результати досліджень демонструють, що нижчі рівні інгібування тромбоцитів при розумному застосуванні можуть бути корисними для пацієнтів.

У багатоцентровому дослідженні TROPICAL-ACS (n=2610) вивчали ранню деескалацію із прасугрелу на клопідогрель через два тижні після виписки з лікарні на основі даних тестування функції тромбоцитів. Пацієнти контрольної групи застосовували прасугрел. Було показано неменшу ефективність у групі керованої деескалації («переключення» із прасугрелу на клопідогрель) порівняно з контрольною. Кількість випадків кровотеч за класифікацією BARS зменшилася з 10,5% (у контрольній групі) до 8,7% (у групі керованої деескалації), хоча й не досягла статистичної значущості. При цьому профілактика ішемічних подій була не менш ефективною: 3,2 і 2,5% у групах керованої деескалації та стандартної терапії відповідно (Sibbing et al., 2017).

Результати досліджень було відображено у рекомендаціях ESC (2020). Так, для пацієнтів із ГКС без підйому сегмента ST некерована деескалація ПАТТ так само, як у документі 2018 р., має клас IIb, але отримала рівень доказовості А, при цьому наголошується на важливості індивідуального підходу.

Отже, стосовно проведення деескалації ПАТТ існують два клінічні підходи (Claassens, Sibbing, 2020):

- **проактивний, тобто застосування до розвитку будь-якої несприятливої події;**
- **реактивний, що передбачає зміну лікування після виникнення будь-яких побічних ефектів (наприклад, кровотеч чи несприятливих реакцій препаратів).**

Таким чином, деескалація ПАТТ – це звичайна практика після ГКС/ЧКВ, яку можна використовувати як превентивно, так і реактивно. «Тригерами» деескалації є кровотеча, недотримання режиму лікування, побічні ефекти препарату та соціально-економічні аспекти. Деескалація ПАТТ, незалежно від того, керована вона чи ні, розглядається як додаткова схема терапії, особливо в пацієнтів із ГКС, для яких ПАТТ потужними антиагрегантами вважається невідповідною.



Рік 1-й – антитромбоцитарна монотерапія: чи слід відмовитися від АСК?



Давід Каподанно, професор кардіологічного відділення поліклініки Катанійського університету (Катанія, Італія)

У дослідженнях антитромботичної терапії при всіх видах атеросклерозу АСК від початку вважали своєрідним наріжним каменем. Деякі науковці намагалися посунути АСК із позицій еталону, але їх спіткала невдача. Натомість у нещодавніх випробуваннях, починаючи з WOEST, з'явилася нова тенденція, а саме відмова від АСК в «антитромботичному коктейлі» (так звані дослідження «aspirin-free») (Capodanno, Angiolillo, 2018).

Припинення застосування саме АСК, а не інгібіторів P2Y₁₂ у складі ПАТТ, по-перше, пов'язане зі зменшенням імовірності кровотеч, оскільки приймання АСК асоційоване з підвищеним ризиком внутрішньочерепної та екстракраніальної кровотеч (зокрема, шлунково-кишкових). По-друге, сьогодні існують препарати, які можуть забезпечувати достатнє інгібування тромбоцитів (прасугрел, тікагрелор, клопідогрель), підвищуючи ефективність монотерапії порівняно із ПАТТ, а також знижувати ризик СС-подій. Іншими словами, переваги АСК були встановлені в епоху, коли багато сучасних стратегій вторинної профілактики не були широко доступними.

Щодо клінічних доказів «безаспіринового» сценарію, першим було дослідження GLOBAL LEADRS, до якого увійшло близько 16 тис. пацієнтів після ЧКВ. Експериментальна група приймала тікагрелор + АСК протягом одного місяця, після чого відбувалася заміна на монотерапію тікагрелором протягом 23 місяців, тоді як у контрольній групі застосовували звичайну ПАТТ один рік із подальшою монотерапією АСК. Смертність від усіх причин або новий ІМ із зубцем Q через два роки (первинна кінцева точка) на тлі експериментальної

терапії становила 3,81%, у контрольній групі – 4,37% (Vranckx et al., 2018). Частота кровотеч BARC 3-го або 5-го типу, які були вторинною кінцевою точкою, була 2,04% в експериментальній групі та 2,12% – контролю. Отже, це було формальне дослідження, яке не продемонструвало переваг монотерапії тікагрелором порівняно з контрольною групою.

Своєю чергою у випробування GLASSY, результати якого є загальновизнаними, було залучено 8 тис. пацієнтів із GLOBAL LEADRS. В експериментальній групі (n=3794) відсоток смерті від усіх причин, ІМ, інсульту або повторної реваскуляризації міокарда через два роки (первинна кінцева точка) становив 7,14%, тоді як у контрольній (n=3791) – 8,41%. Кількість кровотеч був однаковою в обох групах – 2,48% (Franzone et al., 2019).

Ефективність монотерапії тікагрелором порівняно з комбінацією тікагрелору й АСК вивчали у подвійному сліпому дослідженні TWILIGHT у пацієнтів із високим ризиком (n=7119), які були рандомізовані на дві групи через три місяці після ЧКВ. У групі тікагрелор + плацебо (n=3555) частота кровотеч через 2, 3, 5 або 12 місяців становила 4%, тоді як у групі тікагрелор + АСК (n=3564) – 7,1%. Рівень смертності від усіх причин, ІМ, інсульту був однаковим в обох групах – 3,9%; p<0,001 (Mehran et al., 2019).

Ефективність монотерапії клопідогрелем було продемонстровано у дослідженні STOPDAPT-2 за участю 3045 пацієнтів після ЧКВ. Хворих було розподілено на дві групи (Watanabe et al., 2019):

- експериментальна стратегія передбачала один місяць ПАТТ із подальшою монотерапією клопідогрелем (n=1523);
- пацієнти контрольної групи (n=1522) протягом 12 місяців отримували комбінацію клопідогрелю з АСК.

Первинною кінцевою точкою була смерть від серцево-судинних захворювань, ІМ, інсульт, тромбоз стенту, велика або незначна кровотеча. Частота розширеної кінцевої точки (СС-подій) в експериментальній та контрольній групах становила 2,4 і 3,7% відповідно, тоді як кровотеч – 0,4 та 1,5% відповідно (p 0,001), що свідчить на користь ефективності монотерапії клопідогрелем.

Результати клінічних випробувань було оцінено у метааналізі, який також підтвердив ефективність стратегії монотерапії (O'Donoghue et al., 2020). Вона дозволяє знизити ризик кровотеч на 40%, при цьому ймовірність ішемічних подій не збільшується. Варто зауважити, що докази на користь лікування без АСК протягом одного року після ЧКВ накопичуються паралельно із даними фармакодинамічних досліджень, які засвідчили невеликий ефект АСК порівняно з інгібіторами P2Y₁₂ (Armstrong et al., 2011; Baber et al., 2020; Hennigan et al., 2020).

Відповідно до настанови ESC для пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST, стратегія монотерапії без АСК з відміною приймання від 3 до 6 місяців, яку особливо рекомендовано для осіб із низьким ризиком кровотеч та ішемічних подій, отримала клас Па та рівень доказовості А (Collet et al., 2020). Слід пам'ятати, що зазначена стратегія не повинна замінити собою традиційну терапію у пацієнтів групи високого ризику, тому дуже важливо оцінювати баланс між ризиком кровотечі та ішемії.

Висновки й основні тези



Філіп Габріель Стерг, професор, завідувач відділу кардіології лікарні Біша Паризького університету (Париж, Франція)

1. Кровотеча залишається поширеним явищем, що асоційоване зі збільшенням захворюваності та смертності після ЧКВ.
2. Перед ЧКВ слід провести оцінку ризику за консенсусом ARC-HBR.

3. Індивідуалізація антитромботичної терапії потребує ретельної виваженої оцінки балансу між ризиком ішемії та кровотечі.

4. Нові стратегії лікування, зокрема антиагрегантна терапія до одного або більш ніж одного року, є перспективними та потребують подальшої оцінки.

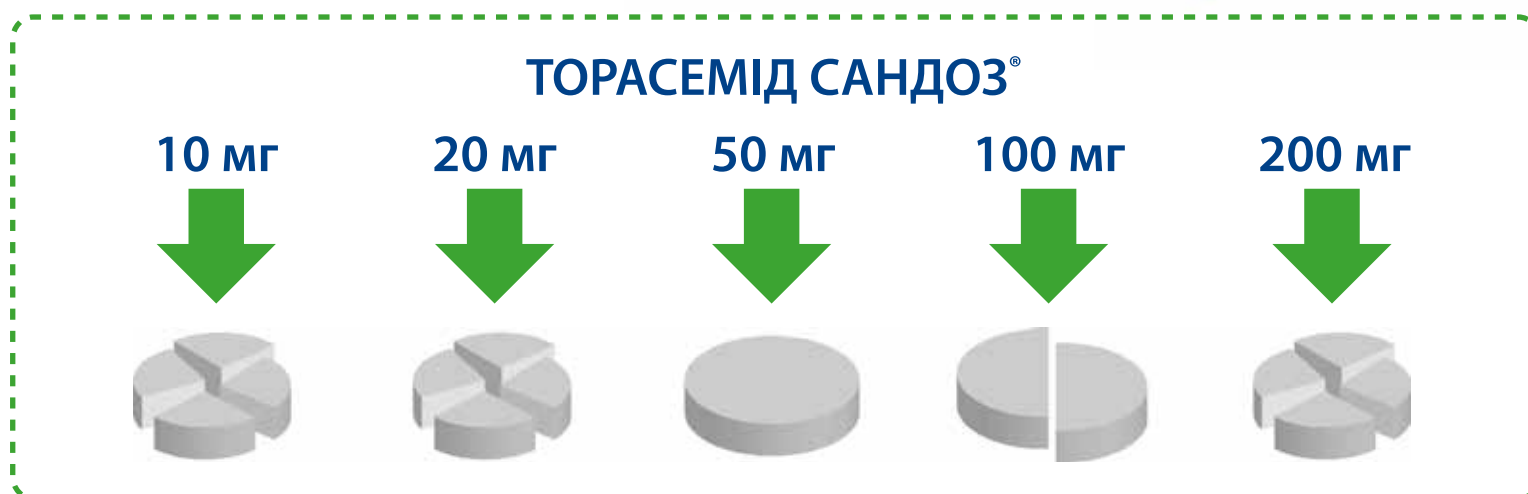


Запис
вебінару
можна
переглянути
тут

Підготувала **Олександра Демецька**

ТОРАСЕМІД САНДОЗ®

потужне зменшення задишки та набряків для будь-якого пацієнта з ХСН з унікальним набором доз від 10 до 200 мг^{3,4,5,6}



- ✓ **ЗНИЖУЄ АКТИВНІСТЬ РААС¹**
- ✓ **СИСТЕМНА БІОДОСТУПНІСТЬ 80 – 90%¹**
- ✓ **МІНІМАЛЬНА КАЛІЙУРЕТИЧНА ДІЯ²**
- ✓ **ПІДСИЛЮЄ ДІЮ ІНШИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЗАСОБІВ¹**
- ✓ **ТРИВАЛА ДІЯ, 1 ТАБЛЕТКА НА ДОБУ¹**

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

2. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. Clin Pharmacol Ther 1987; 42: 187-92. Мається на увазі: Мінімальна калійуретична дія торасеміда в порівнянні з фуросемідом.

3. "Переваги петльового діуретика торасеміду в лікуванні артеріальної гіпертензії" О.М Барна, Я.В. Корост. Ліки України №1(207)/ 2017 стр 11-15.

4. Під унікальним мається на увазі єдині на ринку України форми торасеміда 20 мг, 50 мг, 100 мг та 200 мг, доступні для роздрібного продажу, яких немає у інших виробників (Morion Data) на 02.2021.

5. Під "потужне зменшення задишки і набряків" мається на увазі при порівняння торасеміду та фуросеміду в дослідженні M.D. Murray, M.M. Deer, J.A. Ferguson, P.R. Dexter, S.J. Bennett, S.M. Perkins, F.E. Smith, K.A. Lane, L.D. Adams, W.M. Tierney,

D.C. Brater, Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure, Am. J. Med. 111 (2001) 513–520

6. Під "будь-який пацієнт з ХСН" мається на увазі можливості широкої лінійки Торасемід Сандоз® для пацієнтів з різним ступенем важкості проявів ХСН.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Торасемід Сандоз®

Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ С03С А04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі. Торасемід Сандоз®, РП UA/9619/01/03, UA/9619/01/04, UA/9619/01/05, UA/9619/01/06, UA/9619/01/07.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ "Сандоз Україна" м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 3-01-TOP-PEЦ-0221

Амбулаторне ведення пацієнта із хронічною серцевою недостатністю зі схильністю до затримки рідини та нирковою дисфункцією

В організмі пацієнта, що страждає на серцево-судинне захворювання, паралельно існує й інший патологічний континуум, який характеризується поступовою зміною функції нирок. Особи із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та нирковою дисфункцією вважаються важкими хворими. Стратегію і тактику амбулаторного ведення таких пацієнтів на прикладі клінічного випадку розглянули під час майстер-класу в онлайн-форматі, що відбувся у березні 2021 року, Леонід Георгійович Воронков (Л.В.), д. мед. н., професор, завідувач відділу серцевої недостатності, Наталія Альбертівна Ткач (Н.Т.), к. мед. н., старша наукова співробітниця відділу серцевої недостатності (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України), та Дмитро Дмитрович Іванов (Д.І.), д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика.

Клінічний випадок

Пацієнт Б.К., 63 роки.

Н.Т.: Хворий поступив до стаціонара з діагнозом: гіпертонічна хвороба III ст., 3-го ст., ризик дуже високий. Гіпертензивне серце, ішемічна хвороба серця, кардіосклероз, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, СН ІІБ ст. зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), III-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), хронічна хвороба нирок (ХХН) III ст.

Анамнез. На гіпертонічну хворобу страждає понад 15 років: максимальний артеріальний тиск (АТ) — 205/120 мм рт. ст., протягом останніх 1-2 років АТ переважно у межах норми, ліки приймав нерегулярно.

На момент поступлення приймає: 40 мг фуросеміду 2-3 р/тижд, 2,5 мг/добу бісопрололу, 5 мг/добу еналаприлу періодично, 75 мг/добу ацетилсаліцилової кислоти (АСК), аспаркам (із фуросемідом).

При огляді. Мають місце ортопноє, АТ — 110/70 мм рт. ст., частота серцевих скорочень (ЧСС) — 76 уд./хв. Тони серця приглушені, ритмічні, систолічний шум із максимумом у точці Боткіна, над верхівкою, акцент II тону над *a. pulmonalis*. У легенях: дихання ослаблене в нижніх відділах з обох сторін, частота дихальних рухів (ЧДР) — 20-22/хв. Виразні набряки нижніх кінцівок до колін. Печінка +6 см.

Обстеження. ЕКГ: ритм синусовий, регулярний. Графіка повної блокади лівої ніжки пучка Гіса. ЧСС — 80 уд./хв. ЕхоКГ: ліве передсердя — 4,5 см, кінцево-діастолічний об'єм — 193 мл, товщина задньої стінки ЛШ — 1,3 см, товщина міжшлуночкової перегородки — 1,2-1,3 см, ФВ — 30%, легенева гіпертензія — 45 мм рт. ст., індекс маси міокарда ЛШ — 130 г/м², праве передсердя — 4,3 см, правий шлуночок — 4,7 см із товщиною стінок 0,5 см, мітральна недостатність II ст., трикуспідальна — II ст. Дифузний гіпокінез.

Лабораторна оцінка. Гемоглобін — 144 г/л, калій — 4,6 ммоль/л, натрій — 140 ммоль/л, білірубін — 26 мкмоль/л, креатинін — 140 мкмоль/л, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) — 47 мл/хв/1,73 м², аланін-амінотрансфераза — 47 Од/л, аспартатамінотрансфераза — 38 Од/л, глюкоза — 5,2 ммоль/л, холестерин — 5,3 ммоль/л.

Лікування у стаціонарі. Призначено 80-160 мг/добу фуросеміду *per os* та внутрішньовенно (в/в), 50-75 мг/добу спіронолактону, поляризувальну суміш, 2,5 мг/добу бісопрололу, 40 мг/добу еноксапарину впродовж 7 днів, потім 75 мг АСК, 20 мг аторвастатину. Протягом терапії пацієнт втратив 7 кг.

Лікування амбулаторно. Рекомендоване постійне приймання 10 мг/добу торасеміду щоденно, під контролем маси тіла, 25 мг еплеренону за можливості збільшення дози до 50 мг під контролем калію та креатиніну крові, 2,5 мг/добу бісопрололу за можливості титрування дози, 2,5 мг/добу раміприлу ввечері за можливості титрування дози, 75 мг АСК, 20 мг аторвастатину після вечері. Рекомендований огляд через 2 тижні.

Чому в межах лікування відбулася заміна фуросеміду на торасемід?

Незважаючи на належність до класу петльових діуретиків та однаковий механізм дії, оснований на натрійурезі, для торасеміду характерні значно менш виражені електролітні зміни, а також притаманна висока біодоступність — 90-95% (у фуросеміді — 10-90%, в середньому — 50%), при цьому відсутній зв'язок із прийманням їжі. Потенціал торасеміду як при використанні пероральної форми,

так і при в/в введенні є однаковим, чого не можна сказати про фуросемід. Також на амбулаторному етапі важливим є тривалий період дії — 12-24 год (у фуросеміді — 6-8 год). Нарешті, принциповим аспектом у пацієнтів із нирковою недостатністю є шлях виведення: подвійний у торасеміді (печінка — 70-80%, нирки — 20-30%) та лише за допомогою нирок у фуросеміді.

Досить часто при застосуванні петльових діуретиків додатково призначають препарати калію. Водночас у дослідженнях встановлено, що приймання торасеміду не призводило до значного зниження рівня калію у плазмі протягом усього періоду спостереження на відміну від фуросеміду (Cosin et al., 2002).

Л.В.: Перевагу слід надавати торасеміді, оскільки на тлі його тривалого використання ризик виникнення епізодів декомпенсації є нижчим порівняно з фуросемідом.

За даними метааналізу щодо ефективності підтримувальної діуретичної терапії при ХСН, існує вдвічі менша ймовірність госпіталізації з приводу декомпенсації останньої при застосуванні торасеміду порівняно з фуросемідом (Miles et al., 2019). При цьому кожна наступна госпіталізація знижує шанси на виживання у пацієнтів із ХСН (Setoguchi et al., 2007). Також у класичному дослідженні TORIC встановлено, що на тлі тривалого лікування торасемідом ризик смерті є суттєво нижчим порівняно з фуросемідом (Cosin et al., 2002).

Фармакотерапія пацієнта із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (<40%) передбачає обов'язкове (за виключенням випадків протипоказань) застосування трьох нейрогормональних антагоністів — інгібітора РААС (інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або сартану, або краще сакубітрілу/валсартану), β-блокатора (ББ) та антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів (АМР). Разом із тим, 80-90% таких пацієнтів потребують підтримувальної діуретичної терапії на базі перорального петльового діуретика. В окремих категоріях пацієнтів за відповідними показаннями можна застосовувати івабрадин та дигоксин.

У поточному клінічному випадку хворий приймає стартову дозу іАПФ раміприлу 2,5 мг/добу, цільова — 10 мг/добу (пацієнта не було переведено на сакубітрин/валсартан з економічних причин); 2,5 мг/добу ББ бісопрололу (цільова доза — 10 мг), 25 мг АМР еплеренону (цільова доза — 50 мг/добу, контроль калію) та петльовий діуретик торасемід.

Які завдання важливо виконати під час першого візиту?

Фундаментальна мета першого візиту полягає у запобіганні безперервної профілактики рецидиву декомпенсації кровообігу та відповідної вимушеної госпіталізації. Кожна наступна декомпенсація посилює ушкодження міокарда та нирок у пацієнтів із ХСН, тому за можливості потрібно знівелювати її ризик.

Для досягнення цієї мети виконують наступні завдання:

- клінічний огляд, вимірювання АТ, ЕКГ;
- визначити, чи не з'явилися знову ознаки затримки рідини: чи правильно підбрано дозу діуретика, та чи дотримується пацієнт призначених рекомендацій;
- оцінити можливість титрувати вгору дозу іАПФ або ББ.

Перший амбулаторний прийом після виписки.

При огляді. Помірна задишка при ходьбі у звичайному темпі, +0,5 кг маси тіла, АТ — 110/70 мм рт. ст., на ЕКГ синусовий ритм із частотою 76 уд./хв, графіка без змін.



Л.Г. Воронков



Н.А. Ткач



Д.Д. Іванов

Лікування. Рекомендовано приймати 10 г/добу торасеміду, збільшити дозу бісопрололу до 3,75 мг/добу; іАПФ та АМР — продовжити у попередніх дозах, регулярне зважування вдома вранці, обмеження солі у раціоні. Наступний візит через 1 місяць із наданням даних регулярного зважування і результатів аналізу калію та креатиніну крові.

Н.Т.: Пацієнт з'явився на огляд через 2 місяці. Задишка при помірних фізичних навантаженнях. АТ — 115/70 мм рт. ст., ЧСС — 66 уд./хв, тони серця приглушені, ритмічні, систолічний шум з максимумом у точці Боткіна, над верхівкою, акцент II тону на *a. pulmonalis*. У легенях: дихання везикулярне, ЧДР — 16/хв, пастозність гомілок, печінка +3-4 см, збільшення маси тіла на 2,5 кг, рШКФ — 40 мл/хв/1,73 м², калій — 4,6 ммоль/л.

Підтримувальна діуретична терапія торасемідом при ХСН

Л.В.: Пацієнт не потребує госпіталізації, оскільки цілком можливо скорегувати його стан амбулаторно. Водночас важливо, чи приймав він (навіть епізодично) нестероїдні протизапальні препарати, наприклад диклофенак, німесулід, ібупрофен та інші засоби, зокрема коксиби.

Дозу ББ не можна збільшувати через затримку рідини, тоді як АМР до цільової (50 мг) — цілком, оскільки калій у нормі, а рШКФ >30 мл/хв/1,73 м². Доцільним є підвищення дозування раміприлу до 2,5 мг вранці та 2,5 мг увечері, а також торасеміду для подолання декомпенсації та запобігання госпіталізації. Стартова доза торасеміду в більшості хворих становить 10 мг/добу. За ознак стійкої еуволемії терапію продовжують у незмінній дозі.

Якщо з'являються ознаки гіперволемії, можна перейти на щоденне амбулаторне приймання торасеміду в дозі 20 мг. При цьому слід зазначити, що початкову дозу торасеміду 20 мг/добу застосовують у пацієнтів із ХСН III-IV ФК за NYHA, а також в осіб, які у стаціонарі потребували в/в використання діуретика у високих дозах. У разі стійкої еуволемії слід продовжувати приймати торасемід у дозі 20 мг/добу (згодом можна розглянути перехід на 10 мг). Натомість при ознаках гіперволемії призначають комбінування на постійній основі з тiazидним діуретиком, а якщо гіперволемія зберігається — госпіталізують для в/в діуретичної терапії.

Початок на попередній стор.

Скореговане лікування. Призначено 3,75 мг/добу бісопрололу, 2,5 мг раміприлу двічі на добу, 50 мг/л р еплеренону, 20 мг/добу торасеміду. Рекомендовано посилити контроль водно-сольового режиму. Наступний візит — через 1 місяць (із аналізом калію та креатиніном крові) при бажаному щотижневому телефонному контакті.

Н.Т.: Пацієнт прийшов на консультацію через 9 місяців. Пояснив, що 6 місяців почувався добре, але потім посилювалася задишка, виникли набряки на нижніх кінцівках попри дотримання водно-сольового режиму. Нестероїдні протизапальні препарати не використовував. Майже постійно приймав діуретик, нерегулярно — статини.

Об'єктивно. АТ — 106/60 мм рт. ст., ЧСС — 72 уд./хв, тони серця приглушені, ритмічні, систолічний шум із максимумом у точці Боткіна, над верхівкою, акцент II тону над *a. pulmonalis*. Дихання везикулярне, ЧДВ — 18/хв, набряки на нижніх кінцівках до верхньої треті гомілок, печінка +5 см, маса тіла збільшилася на 5 кг, рШКФ — 26 мл/хв/1,73 м², калій — 5,2 ммоль/л.

Л.В.: У пацієнта діагностовано перехід ХХН у IV ст., що потребує зміни тактики лікування та спостереження не тільки кардіологом, але й нефрологом. При цьому рішення про госпіталізацію слід приймати після спроби у стислі терміни скорегувати діуретичну терапію амбулаторно.

Оскільки є затримка рідини, дозування ББ збільшувати не потрібно, натомість дозу іАПФ та АМР необхідно зменшити вдвічі, оскільки рШКФ знизилася (<30 мл/хв/1,73 м²).

Також варто обмежити споживання рідини — не більш ніж 1200 мл за добу (разом із рідкою їжею) та вимірювати баланс «випито/виділено» для подолання декомпенсації.

Діуретичну терапію можна корегувати шляхом додавання тiazидного/тіазидоподібного діуретика або застосування стратегії приймання високих доз перорального торасеміду. Слід зазначити, що **Торасемід Сандоз** має додаткову зручність — унікальний набір дозувань (10, 20, 50, 100, 200 мг), який дозволяє у гнучкому режимі корегувати лікування.

Консультація нефролога

Д.І.: Стратегія приймання високих доз торасеміду передбачає визначення рівня натрійуретичного пептиду: високі

показники дозволять застосовувати торасемід постійно із титруванням дози до 200 мг/добу. Доцільно замінити раміприл на сакубітріл/валсартан або відмінити інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), а також розглянути можливість призначення інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу.

Зазначена стратегія здатна відтермінувати перехід ХХН у V ст. і має бути тривалою до збереження діуретичного ефекту; після його втрати слід розглянути можливість заміни торасеміду на фуросемід (при рШКФ 15–20 мл/хв/1,73 м²). Варто зауважити, що сьогодні нефрологи майже не призначають фуросемід через підвищену смертність унаслідок збільшення об'єму циркулюючої крові за рахунок виразного діурезу. Натомість найчастіше використовують торасемід, який є дуже «м'яким», довше діє та сприяє збільшенню вмісту натрію.

Відміна інгібіторів РААС дещо підвищує рівень систолічного АТ і рШКФ та, відповідно, збільшить додіалізний час до 3–6 місяців, якщо рШКФ не відновиться. Але може зрости ризик серцево-судинних подій, тож це питання потрібно вирішувати разом із кардіологом. Також варто розглянути необхідність призначення калієвих біндерів — препаратів, що зв'язують калій у кишечнику (для осіб із гіперкаліємією).

Торасемід у дозі 200 мг можна застосовувати амбулаторно у таких режимах: щоденно у разі збереженні діурезу або 2 дні — приймання, 2 дні — перерва при діурезі менш ніж 1–1,2 л. При цьому важливою є фізична активність.

Н.Т.: Через 6 місяців постійного спостереження пацієнт нарешті демонструє комплаєнс та зберігає субеволемічний стан (печінка +2 см, пастозність гомілок).

Об'єктивно. АТ — 104/66 мм рт. ст., ЧСС — 70 уд./хв, тони серця приглушені, ритмічні, систолічний шум із максимумом у точці Боткіна, над верхівкою, акцент II тону на *a. pulmonalis*. Дихання везикулярне, ЧДР — 14–16/хв. Маса тіла стабільна. Креатинін — 200 мкм/л, рШКФ — 29 мл/хв/1,73 м², калій — 5,1 ммоль/л, III ФК за NYHA.

Обстеження. ЕХО-КГ: ФВ ЛШ — 28%.

Лікування. Постійно приймає 50–100 мг/добу торасеміду щоденно під контролем маси тіла, 25 мг еплеренону, 2,5 мг/добу раміприлу, 3,75 мг/добу бісопрололу, 75 мг АСК та 20 мг аторвастатину після вечері.

Рекомендовано моніторинг калію та креатиніну крові щомісяця, паралельне спостереження у нефролога.

Структура та режим подальшої діуретичної терапії

Д.І.: При діурезі понад 1,5 л показане щоденне приймання торасеміду в дозі 50 мг (100 мг при епізоді затримки рідини за масою тіла або імпедансометрії). Також рекомендовано щоденно застосовувати 25 мг/добу еплеренону або 12,5 мг/добу альдактону. Надалі слід щомісяця оцінювати рівень креатиніну для визначення рШКФ, а також сечовини, натрію і калію. Також необхідно перевіряти концентрацію гемоглобіну раз на 2 місяці та паратгормону щопівроку (ці показники слід надавати нефрологу щомісяця для контролю та індивідуалізації лікування).

Загалом спостереження нефролога є необхідним при рШКФ <60 мл/хв/1,73 м², оскільки це вказує на наявність ХХН, що потребує відповідної корекції. Дозу інгібіторів РААС знижують при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м².

Контроль калію необхідний при рШКФ <45 мл/хв/1,73 м², натрію — у разі використання петльових діуретиків. Також призначають комбінацію препаратів, «дружніх» до нирок — небіволл, карведилол, лерканідипін, моксонідин (протипоказаний при ФВ ЛШ ≤40%).

Висновки

Л.В.: Тривале амбулаторне ведення пацієнта із ХСН є цілком можливим, якщо його здійснювати за сучасними стандартами. При цьому слід враховувати індивідуальну динаміку клінічного статусу та інструментально-лабораторних даних.

Важливими складовими правильного амбулаторного ведення хворого на ХСН є:

- призначення усіх трьох нейрогуморальних антагоністів, як-то інгібітор РААС + ББ + АМР;
- контрольована підтримувальна діуретична терапія на базі петльового діуретика (насамперед торасеміду), яку корегують з урахуванням динаміки волемічного статусу пацієнта та показників азотовидільної функції нирок;
- належний комплаєнс пацієнта, у формуванні якого важливою є роль лікаря.

Підготувала **Олександра Демецька**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-01-TOP-РЕЦ-0521



Анкета читателя

Заполните анкету и отправьте по адресу:

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

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

Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом.

раб.

моб.

E-mail:

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

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

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

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера

«Кардиология, ревматология, кардиохирургия»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении

врачебной квалификации?



Ефективне та безпечне знеболення при ревматоїдному артриті: основні мішені терапії

За матеріалами науково-практичної конференції «Коморбідність у ревматології: особливості діагностики та лікування» (17-19 березня 2021 року)

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне захворювання сполучної тканини аутоімунної природи, за якого уражаються переважно дрібні суглоби. РА призводить до стійкої деформації суглобів і порушення їх функцій. Без належного лікування протягом перших 5-6 років після встановлення діагнозу майже половина хворих стають інвалідами. Недуга призводить до погіршення загального стану та якості життя пацієнтів, а також зниження їхньої працездатності. Одними з найважливіших питань ведення осіб із РА є оцінка інтенсивності больового синдрому та методи анальгезії. Про механізми виникнення хронічного больового синдрому (ХБС), а також про методи досягнення безпечного та ефективного знеболення розповідає завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко.

Професор зазначив, що на важливість оцінки больового синдрому вказує те, що до всіх (чи майже всіх) індексів активності РА включено визначення кількості больових суглобів або оцінку самим пацієнтом інтенсивності болю. Чому необхідно обов'язково враховувати суб'єктивні відчуття хворого щодо виразності больового синдрому?

За даними дослідження Richardson et al. (2007), 65-70% пацієнтів із ХБС для зменшення болю хоча б на 2 та 5 балів (за 10-бальною шкалою) були готові «прийняти» можливий підвищений ризик розвитку шлунково-кишкової кровотечі, інфаркту міокарда чи інсульту. Також у хворих, які отримують ефективну базисну терапію, не повинна бути або ж має бути мінімальною потреба у застосуванні симптоматичних засобів, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Проте, згідно з даними реєстрів Великої Британії, було проведено 3-річне спостереження у трьох когортах хворих на РА (n=9493): осіб із ранніми формами РА; пацієнтів з активними формами РА, яких почали лікувати інгібітором фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) після невдалого застосування небіологічних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (ХМАРП); пацієнтів з активними формами РА, які не розпочали терапію біологічними ХМАРП (McWilliams et al., 2019). Стійкий біль у суглобах спостерігався у 60-80% хворих, незважаючи на ефективну базисну терапію і досягнуту ремісію. Зокрема у 65% учасників, у котрих виявлялися нормальний рівень маркерів запалення, зберігався стійкий суглобовий біль.

На думку дослідників, однією з основних причин таких результатів, імовірно, є формування так званого феномену центральної сенситизації (ЦС) за попередні місяці й роки розвитку захворювання, що значно зменшує ефективність лікування больового синдрому традиційними засобами.

Феномен центральної сенситизації болю

ЦС – підвищення рівня збудливості нейронів центральної нервової системи (ЦНС), насамперед у задніх рогах спинного мозку, у відповідь на інтенсивну стимуляцію периферичних больових рецепторів, при цьому «нормальне» за інтенсивністю стимулювання починає викликати аномальну відповідь. Вважається, що ЦС є основним чинником хронічного болю при остеоартриті (ОА), РА, хронічному неспецифічному болю у спині та низці інших захворювань. Також ЦС, разом із недостатністю інгібіторних антиноцицептивних впливів, розглядають як один із найважливіших механізмів формування хронічного болю загалом.

Важливу роль у формуванні ЦС відіграють прозапальні цитокіни та зменшення фізичної

активності. Можливо, деякі базисні препарати також впливають на розвиток цього феномена.

Розглядають дві фази виникнення ЦС, як-то (Davydov, 2016):

1. Трансляція – рання фаза негайної відповіді, що є короткою та транзиторною;
2. Транскрипція – пізня фаза з повільним початком, що є тривалішою. На цьому етапі на спинальному рівні синтезуються ендogenous опіоїди та циклооксигеназа 2 (ЦОГ-2), що принципово важливо з позицій розгляду механізмів ЦОГ-2 – інгібування у профілактиці хронічного болю.

Оцінка та лікування ХБС

За словами спікера, існують клінічні показники, які дозволяють оцінити наявність і виразність ЦС. Зокрема, це розширена гіперчутливість – поява підвищеної чутливості до болю у віддаленій області від ураженого суглоба (наприклад біль у лікті при пошкодженні колінного суглоба). Також існує поняття посиленої часової сумації. Так, часова сумація – це підвищення інтенсивності болю при послідовних натисканнях однакової сили в одну точку через рівні проміжки часу. У пацієнтів із хронічним суглобовим болем часова сумація посилюватиметься (Arendt-Nielsen et al., 2016).

Другою основною складовою у формуванні ХБС є так званий фактор росту нервів (ФРН, або NGF). Рівень ФРН підвищується у тканинах при больових станах, зокрема запальному болю, що призводить як до периферичної сенситизації ноцицепторів (больових рецепторів), так і до центральної сенситизації нейронів заднього рогу спинного мозку у відповідь на больові стимули.

Рівень ФРН підвищується у відповідь на пошкодження тканин, запалення, а також при хронічних больових станах. У короткостроковій перспективі ФРН збільшує експресію рецепторів тирозинкінази (TrkA) та каналів на мембрані, що швидко посилює гіперчутливість. У довготривалій перспективі відбуваються зворотний транспорт комплексу NGF-TrkA та збільшення продукції субстанції Р, кокальцигеніну (CGRP), мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), відкриття натрієвих і кальцієвих каналів. З одного боку, вони ускладнюють відповідь на деякі фармакотерапевтичні засоби, а з іншого – є одним із механізмів хронізації больового синдрому (Belanger et al., 2018).

На сьогодні доведено, що ФРН виявляється у значній кількості в хондроцитах суглобового хряща як при РА, так і при ОА (Walsh et al., 2010). Як зазначив доповідач, ФРН призводить не лише до патологічної іннервації раніше аневрального хряща, але й до зміни геному нейрона та розвитку його тривалого гіперзбудження. Таким чином, при незначних «нормальних» подразненнях пацієнт відчуватиме сильніший біль (Davydov, 2016).

Експресія ФРН у зразках синовії осіб із РА вища порівняно з пацієнтами зі спондилоартритом. Це вказує на те, що продукція ФРН відбувається місцево, тобто в синовії хворих на РА (Barthel et al., 2009).

Наявні дані щодо механізмів формування ХБС дозволили виділити дві основні мішені, на які потрібно впливати для ефективного зменшення або ліквідації ХБС, який зберігається у пацієнтів із РА навіть на тлі адекватної протизапальної терапії:

- феномен центральної сенситизації;
- фактор росту нервів.

Тому при виборі НПЗП для лікування торпідного больового синдрому бажано робити вибір на користь лікарських засобів, які впливають на обидва ці механізми. Одним із небагатьох таких препаратів є еторикоксиб (Аркоксія®).

Дослідження ефективності еторикоксибу

Еторикоксиб – високоселективний інгібітор ЦОГ-2, що у клінічно значущих концентраціях здатен проникати у ЦНС. Вже протягом перших двох годин еторикоксиб (Аркоксія®) досягає ефективної концентрації у спинно-мозковій рідині (70 нг/мл), протягом однієї години – у плазмі (3000 нг/мл). Ефективна концентрація препарату зберігається не менш ніж 24 год (Renner et al., 2010).

У клінічному дослідженні L. Arendt-Nielsen et al. (2016) було доведено, що еторикоксиб (Аркоксія®) чинить подвійну анальгетичну дію за рахунок пригнічення центрального та периферичного механізму виникнення болю. Препарат показав нижчий порівняно з іншими НПЗП рівень зв'язку з білками плазми, що зумовлює його здатність проникати до ЦНС і досягати значущих концентрацій у спинно-мозковій рідині (Agrawal et al., 2003; Renner et al., 2010; Kvien et al., 2015; Arendt-Nielsen et al., 2016).

Крім того необхідно зазначити, що еторикоксиб (Аркоксія®) також чинить знеболювальний ефект за межами суглобів, впливаючи на пластичність відповіді нервової системи як на периферичному рівні, так і у ЦНС (Kvien et al., 2015).

У рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні було показано можливість еторикоксибу (Аркоксія®) додатково впливати на центральний механізм суглобового болю (нейропатичний компонент) (Moss et al., 2017). У дослідженні взяли участь 80 хворих на ОА колінного суглоба, що супроводжувався больовим синдромом: $\geq 3/10$ балів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Учасники були випадковим чином розподілені на групи активної терапії (еторикоксибом у дозі 60 мг протягом 14 днів) та плацебо.

Як наслідок, упродовж 14 днів застосування препарату еторикоксиб (Аркоксія®) значно зменшилися інтенсивність та якісне сприйняття болю, скутість, покращилася функція суглобів, а також зменшилася не лише локальна, але й розширена патологічна чутливість (рисунок). У пацієнтів групи плацебо клінічні показники погіршилися.

Так, дуже цікавою виявилася динаміка показників, асоційованих із центральним (нейропатичним) компонентом болю. Зокрема, покращення за даними PainDETECT через 14 днів лікування еторикоксибом становило майже 24%, що відображало зменшення нейропатичного компонента болю. При цьому з 17 пацієнтів групи еторикоксибу (n=40), що на початку

дослідження були віднесені до підгруп «невизначена нейропатичність» або «наявна нейропатичність» за PainDETECT, дев'ятеро (що становило 53% від загального розміру підгруп та 22,5% від загальної кількості хворих групи еторикоксибу) перемістилися до групи «відсутня нейропатичність» вже через 14 днів застосування еторикоксибу. Порівняно з цим у групі плацебо (n=40) відбулася зворотна динаміка – 12,5% пацієнтів підгруп «відсутня нейропатичність» та «невизначена нейропатичність» перемістилися до підгрупи «наявна нейропатичність».

Аналогічною була динаміка за шкалою оцінки якості болю PQAS. Так, зменшення нейропатичного компонента болю становило до 37% (-36,9% за PQAS Paroxysmal subscale та -29,4% за PQAS Surface subscale), а ноцицептивного (пов'язаного із запаленням) компонента болю (за PQAS Deep subscale) – 45,5%.

Щодо другого компонента формування ХБС, а саме впливу на ФРН, то в експериментальному дослідженні Z.H. Wen et al. (2019) було отримано досить показові результати, де еторикоксиб зменшував прояви експериментального ОА та ноцицепцію у шурів. Кількісний аналіз показав, що еторикоксиб (Аркоксія®) значно зменшував кількість ФРН-позитивних клітин у колінному хрящі в групах з експериментальним ОА, при цьому збільшувалася кількість TGF- β 1-позитивних хондроцитів колінного хряща, що свідчить про хондропротекторний потенціал еторикоксибу. Причому достовірне підвищення експресії TGF- β 1 (трансформуючого фактора росту) спостерігалось також у групі контролю (без експериментального ОА), яка отримувала еторикоксиб. Це може бути додатковим свідченням специфічного впливу еторикоксибу на експресію цього хондропротекторного цитокіну.

Наскільки безпечний еторикоксиб?

О.Б. Яременко навів дані метааналізу X. Feng et al. (2018), за даними якого еторикоксиб (Аркоксія®) не підвищував гастроінтестинальні ризики порівняно із плацебо та асоціювався з нижчим ризиком із боку верхніх відділів ШКТ при ОА та РА, ніж диклофенак і напроксен.

Щодо впливу еторикоксибу на розвиток серцево-судинних (СС) подій, за результатами метааналізу 176 досліджень за участю більш як 146,5 тис. пацієнтів, СС-ризиком були однаковими для диклофенаку, ібупрофену, напроксену, целекоксибу та еторикоксибу. Тобто підвищеної імовірності СС-ускладнень при застосуванні еторикоксибу порівняно із НПЗП, що часто використовують при ОА та РА, не спостерігалось (van Walsem et al., 2015).

Що стосується взаємодії НПЗП та аспірину, в подвійному рандомізованому плацебо-контрольованому випробуванні було продемонстровано, що еторикоксиб (Аркоксія®) у дозі 120 мг/добу не впливав на агрегацію тромбоцитів при одночасному використанні з аспірином (Dallob et al., 2003).

Висновки

Підсумовуючи вищезазначене, можна дійти висновків, що еторикоксиб (Аркоксія®) можна вважати оптимальним препаратом вибору серед НПЗП для знеболення у пацієнтах із РА, оскільки:

- продемонстрував клінічно доведену ефективність у зниженні виразності ЦС та зменшенні нейропатичного характеру болю;
- показав здатність знижувати рівень ФРН у суглобовому хрящі (експериментальний ОА);
- має хондропротекторний потенціал;
- показав високий рівень безпеки щодо побічних ефектів із боку ШКТ та зіставний з іншими НПЗП рівень СС-ризиків;
- не перешкоджає антитромбоцитарній дії аспірину.

Підготувала Мар'яна Гнатів

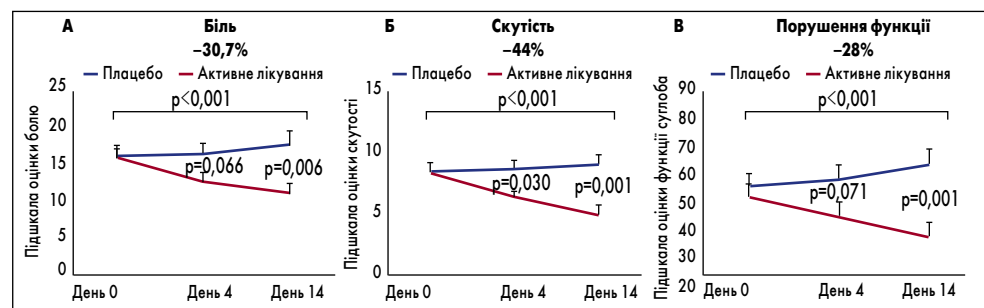


Рисунок. Динаміка болю, скутості та порушення функції суглобів за підшкалами WOMAC через 14 днів застосування еторикоксибу (активне лікування) або плацебо

Примітка: Адаптовано за Moss et al., 2017.



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

АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг аторвастатин

Роксера®

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



Вазиліп®

симвастатин
таблетки по 10 мг, 20 мг та 40 мг

**Тепер без доплати
у програмі “Доступні ліки”!³**



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ C10A A05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбетіліпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10–17 років)). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10–80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. Можливі: кошмарні сновидіння, безсоння; алергічні реакції, анафілаксія; гіперлікемія, гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет, розлад статевих функцій, імпотенція, гінекомастія; головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія; біль у горлі та гортані, носова кровотеча; назофарингіт, тромбоцитопенія; затьмарення зору, порушення зору; дзвін у вухах, втрата слуху; запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит, гепатит, холестаза, печінкова недостатність; кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, ший, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія; нездужання, пірексія, астения, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази, підвищення рівня лужної фосфатази, гіперлікемія, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричинює виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинок ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30–46%), ХС ЛПНЩ (41–61%), аполіпопротеїну В (34–50%) та ТГ (14–33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астения; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Вазиліп®. Склад. 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 10 мг, 20 мг або 40 мг симвастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A A01. **Фармакологічні властивості.** Симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації ЛПНЩ, помірно збільшує рівень ХС ЛПВЩ і знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. Супутній прийом їжі не впливає на абсорбцію симвастатину. У пацієнтів із цукровим діабетом симвастатин зменшує ризик розвитку макроваскулярних ускладнень, а отже, необхідність процедури ревазуляції периферичних судин, ампутації нижніх кінцівок, а також знижує ризик виникнення виразок на ногах. У дослідженні 4S симвастатин зменшив ризик смерті на 30%, а ризик смерті від ІХС – на 42%. Симвастатин також зменшує ризик випадків великих коронарних подій на 34% та значно знижує ризик летальних і нелетальних випадків ССЗ (інсульт і ТІА) на 28%. **Показання.** Гіперхолестеринемія: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Серцево-судинна профілактика: зниження серцево-судинної летальності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом, з нормальними або підвищеними рівнями холестерину. **Протипоказання.** Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого іншого компонента препарату. Захворювання печінки у гострій стадії або стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові невідомого генезу. Супутній прийом потужних інгібіторів CYP3A4, таких як ітраконазол, кетоназол, інгібітори ВІЛ-протеази, еритроміцин, кларитроміцин та ін. Супутній прийом гемфіброзілу, циклоспору або даназолу. **Спосіб застосування та дози.** Добові дози Вазиліпу® – від 10 мг до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози Вазиліпу® слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної дозової дози 80 мг. **Побічні реакції.** Анемія; безсоння, депресія; головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія, погіршення пам'яті; інтерстиціальна хвороба легень; запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит, гепатит/жовтяниця, летальна та нелетальна печінкова недостатність; висипання, свербіж, алопеція; міопатія, рабдоміоліз з нирковою недостатністю або без неї, міалгія, м'язові спазми, судими, міозити, поліміозити, тендопатія, іноді ускладнена розривами; еректильна дисфункція; астения; збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сироваткової креатинінази. При прийомі статинів, включаючи Вазиліп®, повідомляти про підвищення HbA1c і рівнів глюкози сироватки в стані натще. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері, по 4 або 12 блистерів у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Наказ МОЗ України від 15.02.2021 № 251 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації».

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

KRKA

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

UA/2018-33292

Аналіз безпеки статинів: перспективні дані сучасних досліджень

Статини у межах первинної та вторинної профілактики ефективно знижують частоту серцево-судинних захворювань у всіх вікових групах хворих. Безпеку цих препаратів було підтверджено за результатами систематичних оглядів та метааналізів рандомізованих досліджень. Однак статинотерапію інколи припиняють через розвиток побічних ефектів, зокрема м'язових симптомів. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів нещодавно проведених досліджень із фокусом на цій проблемі. Огляд отриманих даних розміщений у виданнях The New England Journal of Medicine (2020; 383; 22) та British Medical Journal (2021; 372: n135).

Вивчення профілю безпеки статинів

Статинотерапію нерідко припиняють через несприятливі явища, які з'являються на тлі її використання? Хоча у деяких дослідженнях зі сліпою оцінкою не було виявлено погіршення симптомів при застосуванні статинів порівняно із плацебо. У подвійне сліпе дослідження F.A. Wood et al. (2020) із дизайном n-of-1 (порівняння двох методів лікування в одного пацієнта), що тривало 12 місяців, було загалом включено 60 учасників. Пацієнти пройшли рандомізацію з червня 2016 р. по березень 2019 р.

Під час періоду спостереження пацієнти у випадковій послідовності застосовували аторвастатин у дозі 20 мг, плацебо або не отримували будь-якого лікування. За допомогою застосування для смартфонів хворі щодня повідомляли про інтенсивність симптомів. Середню оцінку симптомів виконували в кінці місяця. Бали для визначення симптомів варіювали від 0 (відсутні) до 100 (найгірші з можливих).

Первинною кінцевою точкою була інтенсивність симптомів, оцінена із застосуванням коефіцієнта ноцебо (співвідношення інтенсивності симптомів, спричинених прийманням плацебо, та тих, що пов'язані з використанням статину). Цей показник розраховували як інтенсивність симптомів на тлі приймання плацебо мінус інтенсивність симптомів без статинотерапії та плацебо, поділене на інтенсивність симптомів при застосуванні статину мінус інтенсивність симптомів без використання статину і плацебо.

За результатами первинного аналізу кінцевих точок, коефіцієнт ноцебо становив 2,2; 95% довірчий інтервал (ДІ) від -62,3 до 66,7. Це значення було високим і мало широкий ДІ, оскільки у деяких пацієнтів показник інтенсивності симптомів на тлі статинотерапії мінус інтенсивність симптомів за відсутності застосування статину чи плацебо був несподівано низьким або негативним. Тому був проведений інший незалежний аналіз, що об'єднав дані окремих хворих перед розрахунком; за його результатами коефіцієнт ноцебо становив 0,90.

Згідно з результатами дослідження, серед усіх 60 пацієнтів середня інтенсивність симптомів була 8,0 протягом періоду

без будь-якого лікування (95% ДІ 4,7-11,3), 15,4 — при застосуванні плацебо (95% ДІ 12,1-18,7; $p < 0,001$ при порівнянні з періодом без терапії) та 16,3 — під час приймання статину (95% ДІ 13,0-19,6; $p < 0,001$ і $p = 0,39$ для порівняння з періодами без лікування та використанням плацебо відповідно).

Через шість місяців після завершення дослідження 30 пацієнтів (50%) відновили статинотерапію, 4 планували це зробити, а з 1 не вдалося зв'язатися. Решта 25 учасників не отримували статин і не планували починати лікування. У пацієнтів, які припинили застосовувати статин через побічні ефекти, 90% симптомів, пов'язаних із прийманням статину, спостерігалися і на тлі використання плацебо. Половина пацієнтів, включених у дослідження, змогли успішно відновити статинотерапію.

М'язові симптоми у пацієнтів на тлі статинотерапії

За деякими даними, статини часто пов'язані з розвитком болю у м'язах, що призводить до припинення лікування та, відповідно, підвищення ризику серцево-судинних захворювань (Newman et al., 2019; Vinogradova et al., 2016).

Із метою більш чіткого визначення, чи асоційовані статини з ураженням м'язів у рутинній клінічній практиці, E. Herrett et al. (2021) проаналізували результати серії рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень StatinWISE

Таблиця. Вторинні результати порівняння періоду статинотерапії із плацебо (n=151)			
	Кількість звітів (%) пацієнтів		
	Статини	Плацебо	ВШ (95% ДІ)
М'язові симптоми	248/397 (62,5)	239/388 (61,6)	1,11 (0,62-1,99)
М'язові симптоми, що не пов'язані з іншими причинами	216/397 (54,4)	200/388 (51,6)	1,22 (0,77-1,94)

Примітка: Адаптовано за E. Herrett et al. (2021).

Коментар фахівця

Застосування статинів: ризиків значно менше, ніж розмов про них



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов, коментуючи результати наведених досліджень, зауважив, що протягом останніх десятиліть застосування статинів стало одним із ключових елементів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних (СС) хвороб із позицій доказової медицини. За даними Американської асоціації серця (АНА), кожен

4-й американець віком від 40 років постійно отримує один із препаратів групи статинів для запобігання інфаркту міокарда, мозковому інсульту та іншим клінічним наслідкам атеросклерозу великих артерій.

У багатьох авторитетних клінічних дослідженнях доведено зв'язок здатності статинів зменшувати ймовірність СС-ускладнень та смерті зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Причому чим виразнішим є зниження вмісту ХС ЛПНЩ, тим ефективніше запобігання СС-ускладненням. Своєю чергою зниження порогових рівнів ліпідів у сучасних настановах зумовлює поновлення уваги до питань безпеки застосування статинів.

Загалом кінцева мета застосування статинів полягає у зменшенні ймовірності дестабілізації атеросклеротичної бляшки і, відтак, розвитку ускладнень атеросклерозу. Виявом ефекту статинів насамперед є корекція наявних порушень ліпідного обміну. Переважна відсутність безпосереднього впливу цих препаратів на клінічні симптоми зумовлює певні обмеження мотивації пацієнтів щодо їх постійного (нерідко пожиттєвого) застосування. Натомість будь-які повідомлення про побічні ефекти ліків, які мають чисто профілактичне спрямування, привертють значну увагу медичної спільноти, самих хворих і нерідко перебільшуються. Періодично виникають спалахи уваги до можливих небажаних реакцій статинів, таких як м'язові симптоми, ураження печінки, онкопатології, цукровий діабет, катаракта, еректильна дисфункція, геморагічні інсульти і навіть деменція. Потенційними наслідками цих розмов є відмова від застосування статинів, призначення неадекватних доз, недосягнення цільових рівнів ліпідів і, як результат, — невикористання здатності статинів знижувати СС-ризик.

Наявна доказова база, отримана у великих рандомізованих дослідженнях за участю десятків тисяч пацієнтів, насамперед переконливо свідчить про низьку частоту клінічно значущих несприятливих явищ при використанні препаратів із групи статинів. Усі вони описані у відповідних інструкціях щодо медичного застосування лікарських засобів. Безумовно, хворі звертають увагу на цю інформацію. Не дивно, що після припинення «віхового» дослідження ASCOT-LLA і переходу на відкрите застосування аторвастатину в дозі 10 мг (терапії, яка загалом характеризувалася плацебо-подібною переносимістю у «сліпій» фазі) частота м'язових симптомів зросла у кілька разів (Gupta et al., 2017). Про можливість вказаного ефекту «ноцебо» свідчать також нещодавні публікації групи StatinWISE, яка окремо проаналізувала випадки припинення приймання статинів з огляду на виникнення м'язових побічних реакцій. Відновлення «сліпого» приймання аторвастатину в дозі 20 мг не супроводжувалося підвищенням частоти розвитку м'язових симптомів порівняно із плацебо (Herrett et al., 2021).

Значний досвід, накопичений протягом останніх трьох десятиліть, дає підстави зробити висновок про незначну ймовірність побічних ефектів статинів, які найчастіше застосовують у клінічній практиці. У спеціальній заяві АНА наголошено, що у категоріях пацієнтів, яким статини рекомендовано згідно з наявними настановами, користь від їх застосування значно перевищує ризик виникнення побічних ефектів (Newman et al., 2018).

Варто окремо зазначити, що використання статинів отримало додатковий імпульс у період пандемії, що пов'язують з неліpidними механізмами дії цих препаратів. За даними метааналізу C.S. Kow et al. (2020), приймання статинів асоціювалося із кращим виживанням у госпіталізованих хворих на COVID-19. Певне застереження може полягати у відмінності підходів до вибору статинів та визначення їх оптимальних доз у вторинній і первинній профілактиці.

Безумовно, на вибір статинів у щоденній клінічній практиці значною мірою впливає власний досвід лікаря. Неабияке значення має також наявність доказів ефективності препарату, зокрема на етапі постмаркетингового застосування. Саме з огляду на ці аспекти лікарі нерідко обирають препарати **Аторис** (аторвастатин) і **Роксера** (розувастатин), ефективність яких доведено у міжнародних багатоцентрових дослідженнях і підтверджено успішним досвідом клінічного використання.

із дизайном n-of-1, в яких порівнювали періоди лікування статинами та плацебо в осіб, які раніше повідомляли про м'язові симптоми під час їхнього приймання. Автори прагнули визначити вплив статинів на всі м'язові симптоми, а також ті, що, ймовірно, пов'язані з терапією. Загальна тривалість дослідження становила один рік і включала шість двомісячних періодів лікування: три — активної терапії аторвастатином у дозі 20 мг і три — із застосуванням плацебо у рандомному порядку.

Було проаналізовано скарги 200 амбулаторних пацієнтів під час візиту до лікаря, що включали біль, слабкість, болочість, скрутість або судомні будь-якої інтенсивності, а також випадки припинення лікування протягом останніх трьох років через м'язові симптоми. Середній вік хворих становив 69,1 року, 58% учасників — чоловіки. Із загальної кількості 70% осіб мали серцево-судинні захворювання в анамнезі. Середня концентрація загального холестерину була 5,3 ммоль/л. До включення у дослідження учасники приймали статин будь-якого типу в будь-якій дозі.

Вторинні результати аналізували через три місяці після закінчення останнього періоду лікування, щоб визначити, чи пацієнти мали намір продовжувати приймати статин. Були враховані зміни щодо м'язових симптомів, локалізація (якщо вони асоціювалися з фармакотерапією), їхній вплив на повсякденне життя — загальну активність, настрій, роботу, сон тощо, а також будь-які інші симптоми, які учасник пов'язував із застосуванням медикаментів.

Стан пацієнтів оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). За отриманими даними, із 200 учасників 151 надав результати за ВАШ у групі статинів та плацебо. Середня кількість балів за ВАШ на одного учасника становила 34,5 (діапазон — 8-42). За 1-й період 82% пацієнтів принаймні щоденно звітували про м'язові симптоми, 2-й період — 75% та станом на 6-й період — до 58%.

За даними первинного аналізу, різниці щодо середніх показників м'язових симптомів, зокрема впливу на частоту або виразність, між періодами застосування статинів та плацебо не встановлено (середня різниця для статинів мінус плацебо -0,11; 95% ДІ від -0,36 до 0,14; $p = 0,40$). Вторинний аналіз не виявив доказів впливу статинів на розвиток м'язових симптомів загалом (відношення шансів 1,11; 99% ДІ 0,62-1,99) або тих, що не пов'язані з іншими причинами (1,22; 0,77-1,94) (таблиця). Щодо інших вторинних результатів — впливу м'язових симптомів на аспекти повсякденного життя, різниці в оцінках симптомів за ВАШ між групами статину та плацебо також не відзначено. Про локалізацію симптомів повідомили 97,6% осіб із м'язовими симптомами, найбільше скарг (64,9%) — на біль у нижніх кінцівках.

Стосовно рішення учасників щодо продовження статинотерапії, 88% відзначили, що дослідження було корисним, 66% повідомили, що стали і далі приймати статини або мали такий намір. У 15% пацієнтів середній показник м'язових симптомів за ВАШ виявився принаймні на одну одиницю вищий під час використання статину, ніж плацебо, та вони були в курсі, що препарати могли асоціюватися з м'язовими симптомами. Серед цих пацієнтів дев'ять повідомили, що планують продовжити статинотерапію. З-поміж інших учасників, яких було поінформовано, що статини навряд чи впливатимуть на м'язові симптоми, 68% оголосили про намір приймати статини надалі.

Із 80 випадків відмови продовжувати участь у випробуванні 43% мали місце протягом періоду застосування статинів, 49% — плацебо та 9% — після рандомізації, але до приймання досліджуваного препарату. Загалом кількість учасників, які відмовилися від участі через м'язові симптоми, була малою. Під час спостереження зафіксовано 13 серйозних побічних явищ; жодне з них не вважалося пов'язаним із досліджуваним препаратом.

Таким чином, унаслідок аналізу серії досліджень із дизайном n-of-1 не було виявлено загального впливу статинів на м'язові симптоми у пацієнтів, які були відібрані на підставі їхньої наявності за попередньої статинотерапії. Відсутність несприятливого ефекту в учасників, які завершили випробування, у поєднанні з низькою частотою відмови від лікування через м'язові симптоми свідчить про потенційний ефект ноцебо серед хворих, які приймають статини, або високу толерантність до терапії при повторному сліпому дослідженні.

Висновки

Статинотерапія в осіб із високим ризиком має потенційні переваги для здоров'я та поліпшення самопочуття, які втрачають ті, хто припиняє лікування. Завдяки дослідженням із дизайном n-of-1 є нагода повторно перевірити ефект статинів у будь-якій дозі в окремих пацієнтів відповідно до клінічних потреб. Отримані результати наведених вище випробувань продемонстрували, що більшість хворих відновили лікування після завершення періоду спостереження. Надалі науковці мають зосередити увагу на проведенні досліджень із дизайном n-of-1 для інших типів статинів і вищих доз, а також для інших препаратів, що пов'язані з тимчасовими побічними ефектами.

Підготувала **Олена Коробка**

Ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Торік вийшли у світ рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) щодо ведення пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС). Настанова охоплює раннє та довгострокове (реабілітаційне) лікування ГКС, що включає інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI) та нестабільну стенокардію. Мета розробки рекомендацій – допомогти лікарям при прийнятті клінічних рішень з огляду на індивідуальні особливості, потреби й уподобання хворих, а також поліпшити виживання та якість їхнього життя.

Раннє лікування пацієнтів зі STEMI Клінічна оцінка

В осіб після перенесеного STEMI, незалежно від віку, етнічної належності та статі, необхідно негайно оцінити можливість проведення реперфузійної терапії, первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) або фібринолізу (NICE, 2013). В осіб зі STEMI потрібно якомога швидше провести реперфузійну терапію (чи первинне ЧКВ / фібриноліз) за наявності такої можливості (NICE, 2013).

Початкова медикаментозна терапія

Пацієнтам зі STEMI рекомендоване застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у навантажувальній дозі 300 мг якомога швидше, якщо немає підтвердженої алергічної реакції на препарат (NICE, 2010). Хворим на STEMI, у котрих заплановане проведення первинного ЧКВ, рутинне використання інгібіторів глікопротеїну IIb/IIIa або фібринолітичних засобів недоцільне (NICE, 2013).

Проведення КАГ із подальшим первинним ЧКВ

У пацієнтів зі STEMI рекомендоване виконання КАГ із подальшим первинним ЧКВ у разі наявності показань, якщо (NICE, 2013):

- хворий госпіталізований протягом 12 год із часу появи симптомів та
- первинне ЧКВ проводять упродовж 120 хв із моменту, коли було можливе виконання фібринолізу.

В осіб із перенесеним STEMI та кардіогенним шоком, яких госпіталізовано протягом 12 год із моменту появи симптомів STEMI, слід розглянути проведення КАГ із подальшим первинним ЧКВ, якщо є показання (NICE, 2013). У хворих на STEMI, що поступили до лікарні через більш ніж 12 год після появи симптомів, за наявності доказів, які підтверджують збереження ішемії міокарда, можливе виконання КАГ із подальшим первинним ЧКВ, якщо є показання (NICE, 2013). Окрім того, слід розглянути доцільність проведення КАГ із метою коронарної реваскуляризації, якщо таку показано, у пацієнтів зі STEMI, госпіталізованих більш ніж через 12 год після виникнення симптомів, у котрих мав місце кардіогенний шок або були наявні ознаки його розвитку (NICE, 2013).

Потрібно розглянути можливість проведення КАГ через радіальний (а не стегновий) доступ (із подальшим первинним ЧКВ, якщо є показання) (NICE, 2013).

Подвійна антитромбоцитарна терапія в осіб зі STEMI після первинного ЧКВ

Згідно з настановою NICE (2020), пацієнтам зі STEMI, що перенесли первинне ЧКВ, рекомендовано призначити прасугрел (у підтримувальній дозі) як частину подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) з АСК, якщо вони не приймають пероральний антикоагулянт. Якщо в осіб віком ≥ 75 років ризик кровотечі, пов'язаний із лікуванням прасугрелем, перевищує його ефективність, слід розглянути застосування тікагрелору або клопідогрелю як альтернативних препаратів. Клопідогрель рекомендований у складі ПАТТ з АСК, якщо хворі STEMI вже приймають пероральний антикоагулянт.

Антитромбінова терапія у пацієнтів при проведенні первинного ЧКВ

В осіб зі STEMI при виконанні первинного ЧКВ через радіальний доступ рекомендований нефракціонований гепарин (НФГ) з ургентним використанням інгібітора глікопротеїну IIb/IIIa у поєднанні з ПАТТ (NICE, 2020). Питання щодо застосування бівалірудину з інгібітором глікопротеїну IIb/IIIa у комбінації з ПАТТ слід розглянути у пацієнтів зі STEMI при проведенні первинного ЧКВ, коли необхідний стегновий доступ. Згідно з настановою NICE (2020), використання бівалірудину із прасугрелем та АСК не рекомендоване.

Первинне ЧКВ із повною реваскуляризацією або лише судини-винуватця у пацієнтів зі STEMI

В осіб зі STEMI та ішемічною хворобою серця із багатосудинним ураженням коронарних артерій без кардіогенного шоку варто розглянути проведення повної реваскуляризації за допомогою ЧКВ; бажано зробити це під час першої госпіталізації (NICE, 2020). У пацієнтів зі STEMI, ішемічною хворобою серця із багатосудинним ураженням коронарного русла та кардіогенним шоком доцільно може виявитися реваскуляризація лише судини-винуватця під час первинного ЧКВ (NICE, 2020).

Видалення тромбу та використання елютинг-стентів при первинному ЧКВ

Необхідно розглянути екстракцію тромбу при виконанні первинного ЧКВ в осіб зі STEMI (NICE, 2013). При проведенні процедури не рекомендовано використовувати механічне видалення тромбу (NICE, 2013).

За наявності показань для проведення стентування хворим на STEMI, у котрих виконують реваскуляризацію шляхом первинного ЧКВ, рекомендоване застосування стенту з лікарським покриттям (NICE, 2020).

Фібриноліз

У пацієнтів зі STEMI, госпіталізованих протягом 12 год із моменту появи симптомів, слід розглянути проведення фібринолізу, якщо первинне ЧКВ неможливе впродовж 120 хв із часу, коли міг бути виконаний фібриноліз (NICE, 2013). Під час процедури фібринолізу доцільним є одночасне застосування антитромбінової терапії (NICE, 2013).

Хворим на STEMI через 60-90 хв після фібринолізу необхідно провести електрокардіографію (ЕКГ). Для осіб, які мають резидуальну ішемію з підйомом сегмента ST, що свідчить про невдалу коронарну реперфузію, рекомендовано (NICE, 2013):

- провести негайну КАГ із подальшим проведенням ЧКВ за наявності показань;
- не повторювати фібринолітичну терапію.

Якщо у пацієнтів зі STEMI після фібринолізу спостерігається рецидив ішемії міокарда, потрібно негайно звернутися по допомогу до фахівця-кардіолога та, у разі необхідності, провести КАГ із подальшим ЧКВ за наявності показань (NICE, 2013). У хворих на STEMI, які є клінічно стабільними після успішного фібринолізу, варто розглянути можливість виконання КАГ під час тієї самої госпіталізації (NICE, 2013).

Лікування осіб зі STEMI, які не отримують ЧКВ

У пацієнтів зі STEMI, що отримують ЧКВ та не мають високого ризику кровотечі, рекомендоване застосування тікагрелору як частини ПАТТ із АСК (NICE, 2020). Використання клопідогрелю у складі ПАТТ із АСК або лише АСК слід розглянути в осіб зі STEMI, які не отримують ЧКВ, за наявності в них високої імовірності кровотечі (NICE, 2020). Хворим на STEMI за відсутності показань для проведення реперфузійної терапії доцільно призначити медикаментозне лікування (NICE, 2013).

Рання терапія пацієнтів із NSTEMI та нестабільною стенокардією

Початкова фармакотерапія

Усім хворим на нестабільну стенокардію або NSTEMI доцільно якомога швидше призначити АСК на необмежений час, якщо немає протипоказань, пов'язаних із ризиком кровотечі або гіперчутливістю до АСК (NICE, 2010). У даній когорті пацієнтів рекомендовано якомога швидше прийняти АСК в одноразовій навантажувальній дозі 300 мг, якщо немає підтвердженої алергічної реакції на препарат (NICE, 2010).

Фондапаринукс слід використовувати особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI без високого ризику кровотечі, якщо вони не отримують ургентної КАГ (NICE, 2020). НФГ із корегуванням дози під контролем функції згортання крові необхідно розглянути як альтернативу фондапаринуксу в пацієнтів із нестабільною стенокардією або NSTEMI та значним порушенням функції нирок (рівень сироваткового креатиніну > 265 мкмоль/л) (NICE, 2010). Клінічне рішення при виборі антитромбінової терапії та дозування має бути ретельно зваженим у хворих на нестабільну стенокардію чи NSTEMI з високим ризиком кровотеч, пов'язаних із будь-якою з цих ознак (NICE, 2010):

- похилий вік;
- відомі кровотечі;
- порушення функції нирок;
- низька вага.

ПАТТ не рекомендовано особам із болем за грудиною до встановлення діагнозу нестабільної стенокардії або NSTEMI (NICE, 2020).

Оцінка ризику

Щойно буде встановлений діагноз нестабільної стенокардії чи NSTEMI та призначено АСК й антитромбінову терапію, необхідно оцінити індивідуальний ризик майбутніх серцево-судинних (СС) ускладнень. Для цього використовують спеціальну систему оцінки, яка дозволяє прогнозувати 6-місячний ризик смертності, наприклад Глобальний реєстр гострих коронарних подій (GRACE) (NICE, 2010).

Оцінка ризику передбачає (NICE, 2010):

- вивчення повного клінічного анамнезу, включно з віком, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) та попереднім ЧКВ або аортокоронарним шунтуванням (АКШ);
- медичний огляд: вимірювання артеріального тиску, частоти серцевих скорочень тощо;
- ЕКГ у 12 відведеннях у спокої, особливо для виявлення динамічних або нестабільних патернів, що вказують на ішемію міокарда;
- аналізи крові (рівень тропоніну I або T, креатиніну, глюкози та гемоглобіну).

Отримані дані необхідно занести до медичної картки хворого (NICE, 2010). Ці результати слід використовувати при прийнятті клінічних рішень і врівноважувати користь від лікування та ризику, пов'язані з несприятливими явищами, на основі проведеної оцінки (NICE, 2010). Показники прогнозованого 6-місячного ризику смертності стануть у пригоді для класифікації ризику майбутніх СС-подій (табл. 1) (NICE, 2010). Категорії ризику наведені відповідно до бази даних Національного аудиторського проєкту ішемії міокарда (MINAP).

Виконання КАГ із подальшим ЧКВ

Особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, клінічний стан яких нестабільний, рекомендовано провести ургентну КАГ (NICE, 2020). Варто розглянути можливість КАГ (із подальшим ЧКВ за наявності показань) протягом 72 год після першої госпіталізації у пацієнтів із нестабільною стенокардією чи NSTEMI та проміжним або високим ризиком розвитку СС-подій (прогнозованим 6-місячним ризиком смертності $> 3\%$), у котрих немає протипоказань для виконання КАГ, як-от активна кровотеча або супутня патологія.

Переваги та ризики раннього інвазивного лікування порівняно з консервативним зазначені у таблиці 2 (NICE, 2020).

Можливість проведення КАГ (із подальшим ЧКВ за наявності показань) доцільно розглянути у хворих на нестабільну стенокардію або NSTEMI, яких спершу оцінюють як тих, що мають низький ризик СС-ускладнень (прогнозований 6-місячний ризик смертності $\leq 3\%$), якщо згодом виникла ішемія (NICE, 2020). Слід враховувати той факт, що у деяких молодих осіб із низьким ризиком смерті через шість місяців імовірність розвитку СС-подій досі лишатиметься високою, та вони можуть отримати користь від ранньої КАГ (NICE, 2020).

Пацієнтам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, які перенесли ЧКВ, рекомендоване системне застосування НФГ незалежно від того, чи отримували вони фондапаринукс.

Особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, яким проводять КАГ, рекомендовано (NICE, 2020):

1. Використання прасугрелу або тікагрелору як частини ПАТТ з АСК за відсутності окремих показань для продовження пероральної антикоагулянтної терапії; прасугрел можна застосовувати у підтримувальній дозі лише після визначення анатомії коронарних артерій та призначення ЧКВ. В осіб віком ≥ 75 років слід зважити, чи не перевищує ризик кровотечі, пов'язаний із лікуванням прасугрелем, його ефективність.

2. Призначення клопідогрелю у складі ПАТТ з АСК за наявності окремих показань для продовження пероральної антикоагулянтної терапії.

Якщо особам із нестабільною стенокардією або NSTEMI, яким проводять реваскуляризацію за допомогою ЧКВ, показане стентування, доцільно розглянути застосування елютинг-стенту (NICE, 2020).

Терапія за відсутності показань для проведення ЧКВ

Необхідно розглянути можливість консервативного лікування без ранньої КАГ у пацієнтів із нестабільною стенокардією або NSTEMI, які мають низький ризик розвитку СС-подій (прогнозований 6-місячний ризик смертності $\leq 3\%$) (NICE, 2020). Використання тікагрелору як частини ПАТТ з АСК може виявитися доцільним у даній когорті хворих без високого ризику кровотечі, якщо показання для проведення ЧКВ відсутні (NICE, 2020). В осіб із нестабільною стенокардією чи NSTEMI та високим ризиком кровотечі, в яких немає показань для виконання ЧКВ, рекомендоване лікування клопідогрелем у межах ПАТТ з АСК або АСК окремо (NICE, 2020).

Рекомендації щодо вибору стратегій лікування

Пацієнти із нестабільною стенокардією або NSTEMI мають бути обізнані щодо переваг та ризиків пропонованого лікування, щоб зробити обґрунтований вибір. Інформація повинна відповідати індивідуальному ризику щодо майбутніх СС-подій та супутніх захворювань (NICE, 2020).

Табл. 1. Класифікація ризику майбутніх СС-подій	
Прогнозований 6-місячний ризик смертності	Ризик майбутніх СС-подій
$\leq 1,5\%$	Найнижчий
Від $>1,5$ до 3%	Низький
Від >3 до 6%	Проміжний
Від >6 до 9%	Високий
$>9\%$	Найвищий

Під час консультування хворих цієї категорії щодо визначення стратегії реваскуляризації (ЧКВ або АКШ) слід враховувати дані КАГ, коморбідні стани, а також користь та ризики, пов’язані з кожним втручанням (*NICE, 2010*). Якщо роль реваскуляризації або стратегія процедури незрозуміла, має бути прийняте спільне клінічне рішення із залученням пацієнта, інтервенційного кардіолога, кардіохірурга та інших фахівців (*NICE, 2010*).

**Контроль гіперглікемії у пацієнтів із ГКС
Лікування гіперглікемії у стаціонарних хворих
протягом 48 год після ГКС**

В осіб, госпіталізованих із приводу ГКС, контроль гіперглікемії слід здійснювати шляхом підтримання рівня глюкози у крові <11,0 ммоль/л, уникаючи гіпоглікемії. Насамперед необхідно розглянути можливість застосування інфузії інсуліну з корегуванням дози та регулярним контролем концентрації глюкози у крові (*NICE, 2011*). У хворих, які потрапили до лікарні з приводу ГКС, рутинна інтенсивна інсулінотерапія (внутрішньовенна інфузія інсуліну та глюкози з/без калію) не рекомендована для контролю гіперглікемії (рівень глюкози >11,0 ммоль/л), якщо немає клінічних показань (*NICE, 2011*).

**Виявлення осіб із гіперглікемією після ГКС
за наявності високого ризику цукрового діабету**

В усіх пацієнтів із гіперглікемією після перенесеного ГКС потрібно визначити рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) перед випискою та глюкози крові натще не раніше ніж через чотири дні після розвитку ГКС. Ці тести не повинні затримувати виписку з лікарні (*NICE, 2011*). Не рекомендовано проводити регулярне пероральне тестування на толерантність до глюкози в осіб із гіперглікемією після ГКС та без встановленого цукрового діабету, якщо показники HbA_{1c} і глюкози крові натще у межах норми (*NICE, 2011*).

**Рекомендації та постійний контроль осіб
із гіперглікемією після ГКС та без ЦД**

Пацієнтам із гіперглікемією, які перенесли ГКС та не мають встановленого ЦД, слід надати такі рекомендації щодо модифікації способу життя (*NICE, 2011*): дотримуватися здорового харчування, підтримувати належну фізичну активність, контролювати вагу, відмовитися від куріння, не зловживати алкоголем. Особам, які мали гіперглікемію після ГКС без встановленого ЦД, варто повідомити, що вони мають підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу. Також їм слід проконсультуватися з лікарем за наявності таких симптомів, як часте сечовипускання, надмірна спрага, втрата ваги, слабкість. Такі пацієнти повинні проходити тестування із приводу ЦД, а також моніторинг рівня HbA_{1c} та глюкози крові натще принаймні щороку (*NICE, 2011*).

**Медикаментозна терапія
у межах вторинної профілактики**

Пацієнтам після лікування із приводу ІМ рекомендовані такі терапевтичні заходи у межах вторинної профілактики, як (*NICE, 2020*):

- застосування інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- ПАТТ (АСК + інший антиагрегант), якщо немає окремих показань для проведення антикоагулянтної терапії;
- призначення β-адреноміметиків;
- статинотерапія.

Хворий, який переніс ІМ, повинен мати чіткий план лікування та бути детально поінформований щодо подальшого титрування ліків, моніторингу артеріального тиску та функції нирок (*NICE, 2013*). Також у таких пацієнтів слід оцінювати ризик кровотечі при повторних оглядах (*NICE, 2013*).

Інгібітори АПФ

Особам після гострого ІМ, шойно вони стали гемодинамічно стабільними, рекомендовано продовжувати приймати іАПФ без обмеження в часі (*NICE, 2013*). Поки хворий перебуває в лікарні, дозу іАПФ потрібно збільшувати з короткими

інтервалами (наприклад, кожні 12–24 год) до максимально переносимої або досягнення цільової. Якщо до виписки з лікарні неможливо завершити титрування, це слід зробити протягом 4–6 тижнів після неї (*NICE, 2013*). Хворим, які перенесли ІМ, комбіноване використання іАПФ та блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) не рекомендовано, якщо немає інших причин призначити таке лікування (*NICE, 2013*). За непереносимості іАПФ у таких пацієнтів варто розглянути застосування БРА (*NICE, 2013*).

Перш ніж розпочинати терапію іАПФ або БРА, у хворих необхідно перевірити функцію нирок, рівень електролітів у сироватці крові й артеріальний тиск, зокрема повторно протягом 1–2 тижнів після початку лікування. Потрібен моніторинг стану пацієнтів у міру титрування дози вгору до досягнення максимально переносимої або цільової, а потім принаймні щороку. Ретельніший нагляд може знадобитися за особами з підвищеним ризиком погіршення функції нирок. Пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (СН) слід контролювати згідно з відповідними рекомендаціями NICE (*NICE, 2007*).

Хворим, які перенесли ІМ більш ніж 12 місяців тому, рекомендоване лікування іАПФ. Дозу слід титрувати до максимально переносимої або цільової (протягом 4–6 тижнів) і продовжувати необмежений час (*NICE, 2013*). За непереносимості у таких пацієнтів варто розглянути застосування БРА замість іАПФ (*NICE, 2013*).

Антитромбоцитарна терапія

Усім пацієнтам після перенесеного ІМ рекомендовано використовувати АСК та продовжувати необмежений час, за виключенням випадків непереносимості препарату або відсутності показань для проведення антикоагулянтної терапії (*NICE, 2013*). В осіб, які перенесли ІМ більш як 12 місяців тому, доцільно розглянути приймання АСК і продовжувати без обмеження в часі (*NICE, 2013*). Також необхідно і далі застосовувати ПАТТ протягом 12 місяців після ІМ, якщо немає протипоказань (*NICE, 2020*). У хворих із перенесеним ІМ, що мають гіперчутливість до АСК, монотерапія клопідогрелем може бути альтернативним варіантом лікування (*NICE, 2007*).

У пацієнтів із диспепсією в анамнезі слід розглянути терапію згідно з рекомендаціями NICE щодо гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та диспепсії у дорослих (*NICE, 2013*). Після відповідного лікування у хворих із виразковими кровотечами в анамнезі, спричиненими АСК, у разі нормалізації стану та негативного результату на *Helicobacter pylori* доцільною може виявитися терапія за вищевказаними рекомендаціями (*NICE, 2013*).

Слід рекомендувати клопідогрель замість АСК згідно з відповідними рекомендаціями NICE особам з іншими супутніми судинними захворюваннями, а також які (*NICE, 2013*):

- перенесли ІМ і припинили ПАТТ *або*
- перенесли ІМ більш ніж 12 місяців тому.

Антитромбоцитарна терапія за наявності окремих показань для застосування антикоагулянтів

Для пацієнтів, яким окремо показане призначення антикоагулянтної терапії, при виборі тривалості й типу антитромбоцитарного лікування (моно- чи подвійне) впродовж 12 місяців після ГКС необхідно враховувати ймовірність кровотечі, тромбоемболічний, СС-ризик, вподобання пацієнта. Слід мати на увазі, що оптимальну тривалість застосування АСК не встановлено, до того ж довгострокове продовження приймання АСК, клопідогрелю та пероральних антикоагулянтів (потрійна терапія) значно збільшує ймовірність кровотечі (*NICE, 2020*).

Особам, які вже отримують антикоагулянтну терапію та перенесли ЧКВ, варто продовжувати приймати антикоагулянти та клопідогрель до 12 місяців. Якщо пацієнт застосовує пероральний антикоагулянт прямої дії, дозу слід відрегулювати відповідно до ризику розвитку кровотечі, тромбоемболії та СС-подій (*NICE, 2020*). Хворим після перенесеного ЧКВ із новим показанням щодо проведення антикоагулянтної терапії рекомендовано клопідогрель (замість прасургелу

або тікагрелору) строком на 12 місяців та пероральний антикоагулянт відповідно до тромбоемболічного, СС-ризiku та вподобань пацієнта (*NICE, 2020*).

У пацієнтів, які вже отримують антикоагулянтну терапію або мають нові показання, але не перенесли ЧКВ (або АКШ), не варто припиняти лікування, а за відсутності високого ризику кровотечі розглянути можливість продовження застосування АСК (або клопідогрелю за наявності протипоказань щодо АСК) терміном до 12 місяців (*NICE, 2020*).

Не рекомендовано приймати прасургел або тікагрелор у поєднанні з антикоагулянтом, який використовують за наявності окремого показання для антикоагуляції (*NICE, 2020*). В осіб, яким показане проведення антикоагулянтної терапії через 12 місяців після ІМ, з огляду на необхідність продовжувати використання антиагрегантів, слід враховувати такі фактори, як показання для антикоагуляції, ризик кровотеч, тромбоемболії, СС-ускладнень, вподобання хворого людини (*NICE, 2013*).

Бета-блокатори

Якщо пацієнти після ІМ є гемодинамічно стабільними, рекомендовано якомога швидше призначити їм β-блокатори (*NICE, 2013*). Схема титрування препаратів до максимально переносимої або цільової дози має бути зазначена у документах при виписці хворого з лікарні (*NICE, 2013*). Слід розглянути можливість продовження приймання β-блокаторів протягом 12 місяців після ІМ в осіб без зниженої фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (*NICE, 2020*).

Із хворими без зниженої ФВ ЛШ доцільно обговорити потенційні переваги та ризики припинення або продовження застосування β-блокаторів через 12 місяців після ІМ, зокрема (*NICE, 2020*):

- відсутність доказів щодо відносної користі та шкоди від продовження лікування через 12 місяців;
- наявність несприятливих ефектів.

Пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ рекомендовано продовжувати приймати β-блокатори необмежений час (*NICE, 2013*). Всім хворим, які перенесли ІМ більш ніж 12 місяців тому, зі зниженою ФВ ЛШ, доцільно призначити β-блокатори незалежно від того, чи мають вони симптоми. В осіб із СН та зниженою ФВ ЛШ необхідний моніторинг стану відповідно до рекомендацій NICE щодо терапії хронічної СН у дорослих (*NICE, 2013*).

Для хворих без зниженої ФВ ЛШ або СН, які перенесли ІМ понад 12 місяців тому, лікування β-блокаторами не рекомендоване, якщо тільки немає додаткових клінічних показань для їх застосування (*NICE, 2013*).

Блокатори кальцієвих каналів

Не рекомендовано використовувати блокатори кальцієвих каналів (БКК) на регулярній основі для зниження СС-ризiku після ІМ (*NICE, 2007*). Якщо β-блокатори протипоказані або їх потрібно відмінити, дилтіазем чи верапаміл можуть бути розглянуті для вторинної профілактики в осіб без застійних явищ у легенях або зниженої ФВ ЛШ (*NICE, 2007*).

Пацієнтам після ІМ у стабільному стані БКК можна застосовувати для лікування гіпертонії та/або стенокардії. Для осіб із СН зі зниженою ФВ ЛШ необхідно призначити амлодипін та уникати використання верапамілу, дилтіазему й дигідропіридинових препаратів короткої дії відповідно до рекомендацій NICE щодо терапії хронічної СН у дорослих (*NICE, 2020*).

Активатори калієвих каналів

Не рекомендовано призначати нікорандил для зниження ризику розвитку СС-ускладнень після ІМ (*NICE, 2007*).

**Антагоністи альдостерону при СН
та зниженій ФВ ЛШ**

У пацієнтів, які перенесли гострий ІМ, мають симптоми та/або ознаки СН і знижену ФВ ЛШ, слід розпочати лікування антагоністом альдостеронових рецепторів, затвердженим для лікування після ІМ, протягом 3–14 днів після епізоду, а також бажано після терапії іАПФ (*NICE, 2007*). Особам, які нещодавно перенесли гострий ІМ та мають СН і знижену ФВ ЛШ, але вже отримують антагоніст альдостеронових рецепторів із приводу супутніх захворювань (наприклад, хронічної СН), слід продовжувати терапію або ж розглянути альтернативний препарат, затверджений для лікування хворих після ІМ (*NICE, 2007*).

Для осіб із підтвердженим раніше ІМ та СН зі зниженою ФВ ЛШ лікування антагоністом альдостеронових рецепторів має відповідати рекомендаціям NICE щодо терапії хронічної СН у дорослих (*NICE, 2007*). Окрім того, необхідний моніторинг функції нирок та рівня калію у сироватці крові до й під час терапії. Якщо наявна виразна гіперкаліємія, варто зменшити дозу вдвічі або припинити приймання препарату (*NICE, 2007*).

Статини та інші гіполіпідемічні засоби

Застосування статинотерапії рекомендоване дорослим пацієнтам із клінічними ознаками кардіоваскулярних захворювань згідно з відповідними рекомендаціями NICE (*NICE, 2007*).

Коронарна реваскуляризація після ІМ

Усім хворим після ІМ, яким не проводили коронарної реваскуляризації, рекомендоване кардіологічне обстеження, аби прийняти рішення стосовно необхідності даної процедури. При цьому слід враховувати наявність супутніх патологій у пацієнта (*NICE, 2020*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nice.org.uk





СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНИЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМЛПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування важкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМЛПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтип захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозювний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного анкілозювного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування важкого активного аксiального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або важкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіоприн, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозювний спонділіт або аксiальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження: призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждень 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, та лейкопенію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років.

Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.

Голімумаб у практиці лікаря-ревматолога: доведені факти та нові можливості

Протягом останніх років у лікуванні ревматологічних захворювань, зокрема ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА), відбувся суттєвий прогрес, пов'язаний насамперед із впровадженням нових методів діагностики, терапії та розробленням інноваційних медикаментів. Даними доказової медицини та власним досвідом щодо використання препаратів імунобіологічної терапії (ІБТ), а саме групи інгібіторів фактора некрозу пухлин α на прикладі препарату голімумаб, під час науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Складний пацієнт у практиці педіатра» (16-17 березня 2021 року) поділилася старша наукова співробітниця відділу некоронарогенних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Юлія Вікторівна Білявська.

Нові можливості у терапії ЮІА

Арсенал хворобомодифікувальних препаратів для пацієнтів із ревматологічними хворобами, зокрема ЮІА, інтенсивно поповнювався протягом останніх років. Так, 2014 р. Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) зареєструвало нову індикацію — системний ЮІА — для препарату канакінумаб. У 2016 р. розширилися можливості для хворих на поліартрикулярний ЮІА (поліЮІА), коли був затверджений голімумаб, а ще через два роки спектр ліків збільшився завдяки підшкірній формі тоцилізумабу при поліЮІА. У 2019 р. індикацію поліЮІА було зареєстровано для тофацитинібу. Нарешті, у вересні 2020 р. на підставі результатів дослідження GO-VIVA зареєстрували внутрішньовенну (в/в) форму голімумабу для лікування осіб із поліЮІА та псоріатичним артритом (ПсА).

Отже, на сьогодні арсенал хворобомодифікувальних препаратів досить широкий. У ньому представлені ліки з різноманітним механізмом дії, при цьому не варто забувати про синтетичні базисні антиревматичні препарати (БАРП), а також розширення спектр показань для біологічних агентів.

Проте що ширшим є вибір, тим більшими є сумніви щодо його правильності. Своєю чергою у деяких дослідженнях було визначено параметри, на які потрібно орієнтуватися при виборі БАРП: вік пацієнта, підтип артриту, клінічні прояви захворювання (зокрема, прогностичні фактори), уподобання хворого, очікування щодо прихильності до терапії, клінічний досвід спеціаліста (Harris et al., 2013; Coulson et al., 2014; Glancane et al., 2016).

Фактор некрозу пухлин як ініціатор запалення

Фактор некрозу пухлин (ФНП- α) є універсальним маркером запалення, що був відкритий 1975 р., а ізольований 1985 р. (Aggarwal et al., 2012). Згодом з'явилися перспективні дані щодо його використання у терапії раку через здатність пришвидшувати загибель клітин пухлин. Надалі було встановлено виразний прозапальний вплив ФНП- α та роль у патогенезі низки патологій, як-то запальні артропатії: ревматоїдний артрит (РА), анкілозивний спондилоартрит (АС), а також запальні захворювання кишечника.

Сьогодні відомо, що ФНП- α — поліпептидний цитокін, що продукується мононуклеарними фагоцитами та активованими Т-лімфоцитами і відіграє важливу роль у вродженому й набутому імунітеті. Було виявлено, що за пригнічення ФНП- α статус пацієнта не лише суттєво покращувався, але й рентгенологічно підтверджувалося сповільнення прогресування патологічного процесу при запальних артропатіях.

Отже, сьогодні ФНП- α прийнято розглядати як основну центральну ланку в ініціації та підтримці запалення при певних аутоімунних і неаутоімунних патологіях, а також як цитокін, що бере участь у процесі гострого та хронічного запалення.

Інгібітори ФНП- α

Враховуючи зазначене, було розроблено та досліджено низку препаратів зі здатністю пригнічувати ФНП- α . Успішними виявилися лише п'ять молекул: інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, голімумаб, цертолізумаб, які можна використовувати у лікуванні ЮІА, РА, АС, ПсА, псоріазу, неспецифічного виразкового коліту тощо.

Проте не всі інгібітори ФНП- α (іФНП- α) є однаковими. В Україні наявні інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб та голімумаб. Серед них найбільш вивченим, із найширшим спектром показань для застосування є адалімумаб, дещо вужчим — інфліксимаб, тоді як голімумаб перебуває на етапі інтенсивних клінічних досліджень.

Голімумаб, як, зокрема, інші іФНП- α , здатний пригнічувати трансмембранну та розчинну форму ФНП- α шляхом конкурентного зв'язування з рецепторами на поверхні клітини. За рахунок цього впливу здійснюється основна протизапальна дія іФНП- α . Також встановлено, що в осіб із РА голімумаб може чинити додатковий вплив на інші цитокіни — молекули адгезії, інтерлейкін 6 (ІЛ-6), судинний ендотеліальний фактор росту, матриксні металопротеїнази, за рахунок чого відбувається сповільнення кістково-деструктивних змін, а отже, й рентгенологічного прогресування процесу.

Голімумаб у клінічних дослідженнях

Багатограєні плейотропні впливи спонукали до вивчення цілої низки індикацій щодо ефективності та безпеки голімумабу під час клінічних досліджень (n=7200), і ця доказова база є вельми переконливою. Зокрема, в підсумкових випробуваннях GO-KIDS та GO-VIVA взяли участь понад 300 дітей із поліЮІА (Brunner et al., 2018). Щодо дорослої популяції, препарат вивчали не лише у межах однієї нозології, — у дослідженнях були залучені різноманітні категорії пацієнтів із різним статусом та досвідом щодо застосування БАРП.

Зокрема, у випробуванні GO-BEFORE ефективність голімумабу аналізували протягом 52 тижнів із подальшим 5-річним спостереженням у хворих на РА (n=637), які попередньо не застосовували

метотрексат (МТ). Було визначено, що у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію голімумабом і МТ, на 24-му тижні рівень досягнення відповіді за шкалою Американської колегії ревматологів (ACR50) був достовірно вищим порівняно з тими, хто використовував МТ + плацебо. При цьому виразність ефекту була більшою у пацієнтів, які мали вищі вихідні параметри активності процесу. Крім того, лікування препаратом у довготривалій перспективі асоціювалося з уповільненням рентгенологічних ознак прогресування (Emery et al., 2016).

Своєю чергою у дослідженні GO-FORWARD вивчали ефект голімумабу в 444 осіб із РА середньої/високої активності, які не відповідали на лікування МТ. Вже на 14-му тижні пацієнти, що отримували комбіновану терапію (голімумаб + МТ), мали достовірно вищий рівень досягнення відповіді за шкалою ACR20 порівняно із плацебо. А вже з 24-го тижня було зафіксоване покращення функціонального статусу хворих у групі голімумабу та МТ, що мало місце протягом усього 5-річного періоду спостереження (Keystone et al., 2009).

Вельми цікавими виявилися результати дослідження GO-AFTER, до якого було включено 460 пацієнтів із РА середньої/високої активності, що вже мали досвід використання препаратів ІБТ, але не відповідали на іФНП- α . Слід зазначити, що тих, хто не відповідав на лікування, визначали за декількома параметрами (неефективність/непереносимість/відсутність доступу). Хворі, яких переводили на комбіновану терапію голімумабом, демонстрували ліпше досягнення відповіді як за ACR20, так і за шкалою активності захворюваності на РА (DAS28) вже на 14-му тижні дослідження. При цьому, на думку авторів, ступінь досягнення ремісії був достовірно кращим у пацієнтів, які перебували на терапії голімумабом сумісно з синтетичними БАРП (Smolen et al., 2009).

Дослідження GO-RAISE проводили за участю 356 осіб із активним АС, які не відповідали на терапію синтетичними БАРП / нестероїдними протизапальними препаратами та не мали досвіду застосування ІБТ (Braun et al., 2012). На 14-му та, згодом, 24-му тижні досягнення відповіді за шкалою ASAS20 було у декілька разів вищим на тлі використання голімумабу порівняно із плацебо. За результатами субаналізу (n=98) на підставі даних магнітно-резонансної томографії, яку проводили на 14-му та 104-му тижнях, швидкість рентгенологічних проявів прогресування захворювання у пацієнтів на голімумабі була достовірно меншою порівняно із групою плацебо.

Застосування голімумабу в 405 хворих із середньою/високою активністю ПсА на тлі синтетичних БАРП / нестероїдних протизапальних препаратів, які не отримували ІБТ, вивчали у межах дослідження GO-REVEAL (Kavanaugh et al., 2013). Було встановлено, що на 14-му тижні досягнення відповіді за шкалою ACR20 у групі голімумабу було суттєвим, ніж при використанні плацебо (45-51 та 9% відповідно). На 24-му тижні терапевтична відповідь за ACR20 у групах голімумабу та плацебо становила 52-61 і 12% відповідно. При цьому на 14-му тижні спостерігалася значуща достовірна поліпшення стану шкірних покривів за індексом поширеності й тяжкості псоріазу (PASI75) у пацієнтів, що отримували голімумаб, порівняно із плацебо (40-58 та 3% відповідно). Терапія голімумабом асоціювалася зі сповільненням швидкості рентгенологічних проявів прогресування, а також покращенням статусу дактиліту, ентериту й оніходистрофії.

Випробування GO-DAST було присвячене застосуванню голімумабу при дактиліті у 44 пацієнтів із ПсА, які раніше не отримували жодної терапії (МТ та ІБТ). У більш ніж половини хворих, які застосовували голімумаб разом із МТ, на 24-му тижні терапії спостерігалася досягнення лікувальної відповіді порівняно із групою МТ. Таким чином, на 24-му тижні зроблено висновок, що комбіноване використання голімумабу та МТ є достовірно ефективнішим порівняно з монотерапією МТ щодо поліпшення симптомів дактиліту (Vieira-Sousa et al., 2020).

Питання безпеки

Перед ініціюванням застосування біологічних агентів усі хворі мають пройти скринінг щодо інфекційного ризику, зокрема на туберкульоз, вірусні гепатити В та С, вірус імунodefіциту людини (ВІЛ). У педіатричних пацієнтів квантиферонове тестування є більш специфічним, хоча й менш чутливим порівняно із пробєю Манту стосовно визначення імовірності латентного туберкульозу. Крім того, якщо хворого не було вакциновано, а також він має позитивний результат тесту Квантиферон, ІБТ слід відтермінувати для початку хіміопрофілактики.

Що стосується дорослих, абсолютними протипоказаннями для призначення біологічних засобів є активна інфекція (зокрема туберкульоз, гепатит В), серйозні та/або рецидивувальні інфекції, нещодавня (<5 років) історія малігнізації, демієлінізувальна хвороба або неврит зорового нерва, первинний/вторинний імунodefіцит (включно із ВІЛ), серцева недостатність III/IV функціонального класу, підтверджена гіперчутливість до компонентів препарату або активної речовини, супутне використання двох та більше біологічних агентів.



Ю.В. Білявська

До побоювань при ініціюванні ІБТ належить ризик реактивації та серйозної інфекції на тлі застосування БА. За результатами метааналізу даних рандомізованих контрольованих досліджень у період 1999-2012 рр. було встановлено, що голімумаб має відносно сприятливий профіль інфекційної безпеки, зіставний з іншими препаратами тієї ж групи (Svedbom et al., 2017).

Що робити, коли мети досягнуто?

Якщо завдяки використанню ефективного препарату досягнуто ремісії, постає слушне запитання: «Що далі?». Чи продовжувати терапію та контролювати захворювання, чи потрібно її зменшувати та призупиняти? З одного боку, якщо ми призупиняємо чи знижуємо фармакологічне навантаження на пацієнта, безумовно, це асоційовано зі зниженням ризику небажаних явищ через тривалу імуносупресію (інфекції, малігнізація), а з іншого — існує імовірність втрати контролю над хворобою та її загострення.

На сьогодні розробляються та перебувають на етапі інтенсивного вивчення підходи і схеми щодо поступового зниження дози препаратів ІБТ, що напряму залежать від форми їх випуску. Зокрема, для в/в форм це може відбуватися за рахунок, власне, зниження дози ліків, а при підшкірному введенні — подовження проміжку між ін'єкціями (Hue et al., 2018).

Клінічний випадок

Пацієнт Ч., 18 років.

Об'єктивно. Кількість болючих суглобів — 0, кількість припухлих суглобів — 0. Деформація II пальця обох стоп, III пальця правої стопи.

Лабораторно. Лейкоцити — 3,8 г/л, лімфоцити — 46%, швидкість осідання еритроцитів — 2 мм/год, С-реактивний білок — негативний.

Діагноз. Ювенільний ідіопатичний артрит: поліартрит із негативним ревматоїдним фактором, антинуклеарні антитіла +, стан клініко-лабораторної ремісії, Ro І ст., функціональна недостатність суглобів — 0.

Терапія. Було призначено голімумаб у дозі 50 мг один раз на чотири тижні, МТ по 15 мг/тиждень, фолієву кислоту по 5 мг/тиждень.

Враховуючи тривалий стабільний стан пацієнта, а також із метою зменшення фінансового навантаження, було рекомендоване поступове розширення інтервалів між введеннями. Хворий тривалий час утримував стабільний стан клініко-лабораторної ремісії, проте при подальшому збільшенні інтервалу між ін'єкціями відбулося загострення процесу через рецидив симптомів артриту, дактиліту пальців стопи. Було прийняте рішення про відновлення повнодозового використання голімумабу в режимі 50 мг один раз на чотири тижні зі стабілізацією стану протягом наступних 12 тижнів.

Лікування. Голімумаб у дозі 50 мг один раз на чотири тижні + МТ по 15 мг/тиждень. Через 12 тижнів відбулася стабілізація процесу.

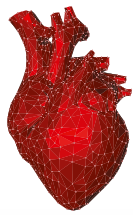
Таким чином, потрібний ретельніший моніторинг стану хворого на тлі зниження дози препарату в межах ІБТ. Повторна оцінка через 3-6 місяців має включати клінічне обстеження та ультразвукове дослідження уражених суглобів. Зокрема, при тривалій ремісії (6-12 місяців) та у разі відсутності синовіту можна розглянути питання щодо збільшення інтервалів між введеннями та припинення застосування препарату (Lenert, 2017).

Висновки

Таким чином, іФНП- α — інноваційний і перспективний напрям терапії ревматичних захворювань, зокрема ЮІА. Голімумаб являє собою високоефективний засіб зі сприятливим профілем безпеки. Ініціація лікування іФНП- α потребує ретельного вихідного обстеження та проспективного моніторингу стану пацієнта. Для адекватної ефективності терапія іФНП- α має бути безперервною та повнодозовою. Рішення про зниження дози препарату в межах ІБТ можна розглядати у разі досягнення тривалої стабільної клініко-лабораторної ремісії, а реалізувати поступово із ретельною динамічною оцінкою статусу хворого.

Підготувала **Олександра Демецька**

СР-226532



Тіара Соло

○ Валсартан

НОВИНКА



Покращення якості життя у пацієнтів з СН*



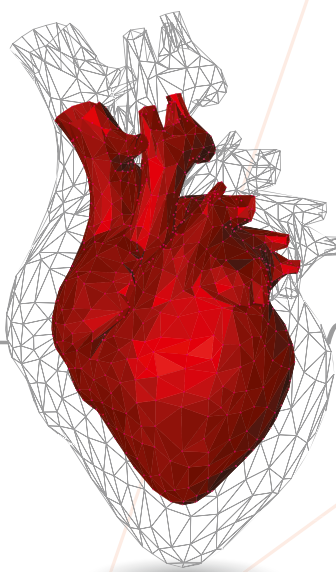
**АРТЕРІАЛЬНА
ГІПЕРТЕНЗІЯ¹**



**СЕРЦЕВА
НЕДОСТАТНІСТЬ¹**



**ПОСТІНФАРКТНИЙ
СТАН¹**



Тіара Соло. Р.П. № UA/18327/01/01, № UA/18327/01/02

Склад. Діюча речовина: 1 таблетка містить валсартану 80 або 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки круглої форми із двоопуклою поверхнею, вкриті болонкою рожевого кольору, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Валсартан. Код АТХ C09C A03. **Показання.** *Артеріальна гіпертензія.* Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 років. *Постінфарктний стан.* Лікування клінічно стабільних дорослих пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або безсимптомною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно (12 год – 10 діб) перенесеного інфаркту міокарда. *Серцева недостатність.* Лікування симптоматичної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли не можна застосовувати інгібітори АПФ, або як допоміжна терапія з інгібіторами АПФ, коли не можна застосовувати β-блокатори. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до валсартану або будь-якої допоміжної речовини та ін. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб можна застосовувати незалежно від вживання їжі, таблетки слід запивати водою. Рекомендована початкова доза валсартану становить 80 мг 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів, а максимальний – упродовж 4 тижнів. Деяким пацієнтам із неадекватно контрольованим артеріальним тиском дозу можна підвищити до 160 мг та до максимальної – 320 мг. **Діти.** Лікарський засіб Тіара Соло не рекомендований для застосування дітям до 6 років у зв'язку з тим, що безпека та ефективність валсартану для дітей від 1 до 6 років не встановлені. **Побічні реакції.** З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – вертиго. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – кашель. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – діарея, біль у животі; дуже рідко – нудота, блювання. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: невідомо – підвищення показників функції печінки, включно з підвищенням рівня білірубину в сироватці крові. З боку обміну речовин, метаболізму: нечасто – гіперкаліємія та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі, не вищій за 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 чи 160 мг; по 14 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

* мається на увазі у пацієнтів з серцевою недостатністю згідно з інструкцією до лікарського засобу Тіара Соло

¹ Згідно з інструкцією до лікарського засобу Тіара Соло

Інформація, зазначена в даній резолюції, призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ДАРНИЦЯ

О.О. Ханюков, д. мед. н., професор, О.В. Смольянова, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Сучасні можливості застосування валсартану в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Згідно з сучасними статистичними даними, захворювання серцево-судинної (СС) системи є провідною причиною смерті в Україні. Близько 67% летальних випадків у структурі загальної смертності в нашій країні стаються через СС-патологію. Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найактуальніших медико-соціальних проблем зважаючи на її поширеність та частоту розвитку СС-ускладнень. Розглянемо основні принципи лікування пацієнтів з АГ відповідно до сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), зокрема питання можливості використання валсартану в терапії хворих на АГ.

В Україні зареєстровано понад 11 млн хворих на АГ, а частота мозкового інсульту та смертності від нього є найвищими в Європі. Це зумовлено малоефективним контролем артеріального тиску (АТ), вагомий вклад у який вносить низька прихильність до призначеної терапії [1].

Для кардіологів та лікарів первинної ланки була вельми важливою розробка 2018 року нових європейських рекомендацій із діагностики та лікування АГ сумісно ESC та Європейським товариством з гіпертензії (ESH). Порівняно з попередньою версією документ має низку відмінностей та нововведень як із точки зору діагностики, класифікації, стратифікації ризику, так і з позицій підходу до медикаментозного контролю АТ. Необхідно підкреслити важливість дотримання основних положень рекомендацій у реальній клінічній практиці для підвищення ефективності лікування та поліпшення комплаєнсу пацієнтів. Відповідно до оновленої настанови, основною тактикою є призначення комбінованої антигіпертензивної терапії (АГТ) у вигляді фіксованих комбінацій (ФК) для більшості пацієнтів вже на початку лікування (стратегія однієї таблетки) [2].

Двома важливими положеннями нових рекомендацій з АГ є цільові діапазони та нижні рівні АТ на тлі застосування АГТ залежно від віку пацієнта, коморбідної патології, а також суттєвий акцент на прихильності хворого до призначеного лікування [3]. Безумовно, найактуальнішим із позицій практичної медицини є питання терапії АГ: початок медикаментозної АГТ, цільові рівні АТ та алгоритм вибору антигіпертензивного препарату (АГП).

Згідно з європейськими рекомендаціями (2018), ініціювати фармакологічну АГТ необхідно у всіх хворих на АГ 2-3-го ст. незалежно від ризику та у пацієнтів з АГ 1-го ст. за умови високого / дуже високого ризику розвитку СС-ускладнень і наявності СС-патологій, хронічної хвороби нирок (ХХН) та/або ознак ураження органів, зумовленого АГ. В осіб з АГ 1-го ст. та низьким або помірним ризиком АГТ необхідно починати у разі неефективності заходів із модифікації способу життя у зниженні АД протягом 3-6 місяців. Окремо наведені критерії початку АГТ у пацієнтів старших вікових груп. Так, приймання АГП та корекція способу життя показані усім літнім хворим (навіть у віковій категорії «80+») при систолічному АТ (САТ) ≥ 160 мм рт. ст., а також особам віком 65-79 років при АГ 1-го ст. та за умови сприятливої переносимості лікування [2, 3].

При обговоренні питання цільових рівнів АТ необхідно зазначити, що у настанові вказаний нижній рівень безпечного зниження АТ, а також наведені менші значення цільового АТ

для старших вікових груп. Так, для пацієнтів віком 18-64 роки як при неускладненій АГ, так і за наявності цукрового діабету (ЦД), та/або СС-патології, та/або інсульту / транзиторної ішемічної атаки (ТІА) в анамнезі доцільно застосовувати ступінчастий підхід до зниження АТ: першою метою є рівень АТ $<140/90$ мм рт. ст., та за умови хорошої переносимості його слід знижувати до $\geq 130/80$ мм рт. ст., але не $<120/70$ мм рт. ст. У хворих на ХХН цільовий АТ має бути в діапазоні 130-139/70-79 мм рт. ст. Такі самі цільові показники АТ (130-139/70-79 мм рт. ст.) рекомендовані для усіх хворих вікової категорії «65+» із можливістю змінення тактики АГТ та її цілей в ослаблених пацієнтів та осіб, які потребують сторонньої допомоги (таблиця) [2, 3].

В європейських рекомендаціях з АГ ключовою стратегією медикаментозного контролю АТ, як вже було зазначено, є використання комбінованої АГТ вже на старті лікування у більшості пацієнтів, причому у вигляді ФК (стратегія однієї таблетки). Монотерапію можна застосовувати в осіб з АГ 1-го ст. із низьким ризиком та САТ <150 мм рт. ст. або хворим із високим нормальним АТ за наявності помірного ризику СС-ускладнень, а також ослабленим особам похилого віку (рисунок) [2, 3].

Призначення саме ФК АГП зумовлене перевагами над їх вільними комбінаціями. З одного боку, на тлі застосування ФК значно зростає прихильність пацієнтів до лікування, оскільки зменшується кількість таблеток, які необхідно прийняти.

З іншого – ФК сприяють найефективнішому досягненню та контролю показників АТ (при переході на терапію ФК приблизно вдвічі зростає частка пацієнтів, у яких АТ контролюється), забезпечують кращу органопротекцію і, таким чином, дають змогу значно знизити ризик СС-ускладнень [1, 3].

У рекомендаціях ESH/ESC (2018) кращою початковою схемою комбінованої АГТ у більшості хворих (за умови відсутності особливих клінічних ситуацій) є призначення блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) – у поєднанні з антагоністом кальцію (АК) або діуретиком [2, 3].

Переваги даного алгоритму комбінованої АГТ можуть бути розглянуті на прикладі валсартану – одного з еталонних представників класу БРА.

Насамперед слід звернути увагу на те, що в патогенезі підвищення АТ, ремоделювання міокарда й судинного русла ключову роль відіграють РААС та ангіотензин II як її головний медіатор, що безпосередньо взаємодіє із СС-системою і реалізує свої негативні ефекти. Механізм дії іАПФ полягає у пригніченні активності ангіотензинперетворювального ферменту, який сприяє перетворенню ангіотензину I в ангіотензин II. Але в організмі останній синтезується й іншими способами, наприклад, у тканинах він утворюється під впливом ферментів хімази. Такі шляхи вислизують з-під контролю іАПФ, унаслідок чого пригнічення РААС цією групою АГП може



О.О. Ханюков



О.В. Смольянова

бути недостатньо ефективним. На відміну від іАПФ, мішенню БРА є рецептори ангіотензину II 1-го типу, тож у результаті їх блокування повністю припиняється прямий негативний вплив ангіотензину II на СС-систему [3].

У 2015 р. були опубліковані результати великого метааналізу (68 клінічних досліджень, 195 267 пацієнтів), присвяченого порівняльній оцінці впливу різних класів АГП на прогноз. Зіставлення даних, отриманих у цих дослідженнях, показало, що за впливом на загальну смертність іАПФ не мають жодних переваг над БРА. При цьому БРА продемонстрували тенденцію до навіть суттєвішого зниження ризику інсульту та серцевої недостатності (СН), а також комбінованої кінцевої точки, що включала інсульт + ІХС + СН, порівняно з іншими АГП [4].

Крім того, БРА мають важливу перевагу над іншими класами АГП – хорошу переносимість, яка сприяє формуванню високої прихильності пацієнтів до лікування.

Класифікація БРА [5]

За хімічною структурою (тропність до рецепторів)

- біфенілететразоли (ірбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартан)
- біфенілові нететразоли (азісартан, телмісартан)
- небіфенілові нететразоли (епросартан)
- негетероциклічні БРА (валсартан)

За характером метаболізму

- проліки, для яких необхідна метаболічна трансформація і виділення активних метаболітів (азісартан, кандесартан, лозартан, олмесартан)
- ліки (валсартан, епросартан, ірбесартан, телмісартан), які безпосередньо містять активні метаболіти і не потребують певної метаболічної трансформації

За даними G. Mancia et al., прихильність хворих на АГ до лікування БРА перевищує таку до інших класів АГП. Позитивний комплаєнс зберігається також за призначення ФК БРА з іншими препаратами. Наприклад, у дослідженні J. Jackson et al. показано, що дотримання режиму терапії ФК БРА із гідрохлортіазидом (ГХТЗ) мало місце у 54% пацієнтів, тоді як за приймання вільної комбінації даних ліків показник знижувався до 19%. Це ще раз підкреслює важливість призначення фіксованих антигіпертензивних комбінацій хворим на АГ, які потребують терапії 2-3 лікарськими засобами [4].

БРА мають схожу молекулярну будову, яка зумовлює ефекти класу. Проте не всі сартани клінічно та фармакологічно еквівалентні, що пояснюється наявністю у структурі фрагменту, який є специфічним для кожної діючої речовини і формує ефекти молекули [6].

Таблиця. Цільові показники АТ відповідно до ESH/ESC (2018)					
Вікові групи	Цільовий САТ (мм рт. ст.)				
	АГ	ЦД	ХХН	ІХС	Інсульт/ТІА
18-65 років	Ціль до ≤ 130 , але не <120		Ціль <140 до 130	Ціль до ≤ 130 , але не <120	
≥ 65 років	Ціль <140 до 130				
Цільовий ДАТ (мм рт. ст.)	<80 до 70				

Примітки: ДАТ – діастолічний АТ, ІХС – ішемічна хвороба серця.

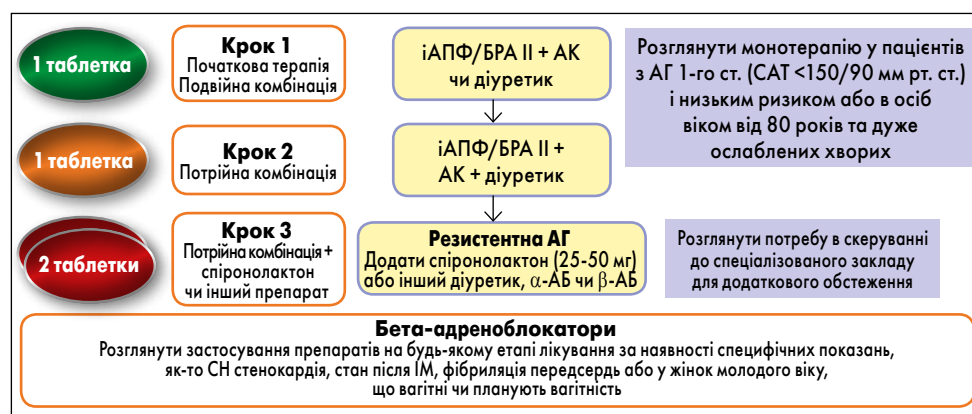


Рисунок. Стратегія фармакотерапії пацієнтів із неускладненою АГ відповідно до рекомендацій ESH/ESC (2018)

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Ефекти класу пов'язані зі здатністю сартанів блокувати рецептори ангіотензину II, звідки й походить їх назва (SARTAN – Short for Angiotensin-Receptor-Antagonist) [7]. Проте слід пам'ятати, що є декілька типів рецепторів ангіотензину II, і стимуляція кожного з них зумовлює різні ефекти [8]. СС-ефекти ангіотензину II реалізуються через рецептори 1-го та 2-го типів, причому їх стимуляція призводить до протилежних ефектів.

Так, стимуляція рецепторів 1-го типу спричиняє артеріальний вазоспазм, підвищення тиску в гломерулярному апараті нирок зі зниженням ниркового кровотоку, стимуляцію мезангіального апарату, збільшення реабсорбції натрію, секретії альдостерону та вазопресину, вивільнення ендотеліну 1, підвищення активності симпатичної нервової системи, ремоделювання судин та міокарда. Стимуляція рецепторів 2-го типу, навпаки, зумовлює сприятливі ефекти: вазодилатацію, яка, зокрема, виникає внаслідок збільшення продукції оксиду азоту (NO), пригнічення клітинного поділу (гладких міоцитів судинної стінки, фіброblastів тощо), гальмування гіпертрофії кардіоміоцитів [8].

Тому важлива не лише здатність до блокування рецепторів ангіотензину II, але також його селективність. У валсартану ця селективність є найбільш вираженою з усіх БРА: його спорідненість до рецепторів 1-го типу в 20 тис. разів більша, ніж до рецепторів 2-го типу [6, 9]. Тобто препарат надійно блокує негативні ефекти ангіотензину II, опосередковані рецепторами 1-го типу, і майже не впливає на ефекти, опосередковані рецепторами 2-го типу.

Проте сартани різняться не тільки за селективністю блокування рецепторів ангіотензину II 1-го типу, але й за силою цього блокування. Валсартан, наприклад, викликає неконкурентний антагонізм на відміну від більшості БРА [6, 7, 9, 10]. Неконкурентний зв'язок є кращим, адже у цьому випадку рецептор залишається неактивним навіть при підвищенні концентрації ангіотензину II у крові [6, 7].

Відмінності у фармакокінетиці сартанів пов'язані з особливостями молекули: два препарати (лозартан та кандесартан) є проліками, активність яких забезпечується метаболітами. Валсартан та інші препарати являють собою активні ліки, які не потребують попереднього при системного метаболізму [11].

Важливе практичне значення серед параметрів фармакокінетики сартанів має виразність метаболізму в печінці та шляхи елімінації [12, 13]. Метаболізм препаратів та печінкова елімінація залежать від стану і наявності захворювань печінки у пацієнтів, що може впливати на появу медикаментозних взаємодій. Для сартанів характерні печінковий метаболізм (із різним ступенем виразності) та біліарний шлях елімінації. Переважна печінкова елімінація дає змогу застосовувати їх при порушенні функції нирок, що особливо важливо для хворих із уже наявною патологією нирок. При захворюваннях печінки, які супроводжуються зниженням активності печінкових ферментів та метаболізму, клінічно значущі зміни концентрації та кліренсу характерні для лозартану, що потребує зниження дози препарату вдвічі. Корекція дози валсартану при патології печінки не потрібна [11].

Найбільшу афінність до CYP2C9 серед сартанів має лозартан, меншою мірою – ірбесартан та кандесартан, практично не має – валсартан. При цьому CYP2C9 схильний до індукції або інгібування

іншими лікарськими засобами та характеризується різноманітним генетичним поліморфізмом, який змінює активність ферменту. Роль генетичного поліморфізму CYP2C9 вивчали для лозартану. У носіїв «повільного» алелю (CYP2C9*3) визначені суттєві зміни фармакокінетики лозартану – уповільнення швидкості утворення і концентрації активного метаболіту EXP3174 [14]. Фармакологічні взаємодії при використанні валсартану не виникають [11].

Продемонстровано, що валсартан ефективно знижує АТ у пацієнтів з АГ різного ступеня тяжкості. Про це свідчать результати дослідження G. Calhoun et al., присвяченого оцінці залежності антигіпертензивної дії валсартану від початкового рівня АТ. Через чотири тижні від ініціювання терапії валсартаном або комбінацією валсартан + ГХТЗ у пацієнтів із початковим рівнем САТ 140-149 мм рт. ст. його зниження становило 12,1 і 15,9 мм рт. ст., а при САТ 180-189 мм рт. ст. – 31,5 і 38,9 мм рт. ст. відповідно [4].

Схожі дані були отримані співробітниками кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» при лікуванні хворих на АГ препаратом **Тіара Дуо** (комбінація валсартану та ГХТЗ) фармацевтичної фірми «Дарниця». На тлі застосування Тіари Дуо рівень САТ знижувався з 148 до 129 мм рт. ст., а діастолічного АТ – з 92 до 80 мм рт. ст., причому цільового рівня АТ через три місяці терапії досягли 85% хворих [1].

Висока антигіпертензивна ефективність валсартану в багатьох випадках визначає його сприятливу дію у лікуванні пацієнтів з АГ та різними супутніми станами, які підвищують СС-ризик. Перелік успішних масштабних рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням валсартану в лікуванні пацієнтів з АГ та різноманітними СС-патологіями вражає. У дослідженнях Jikei Heart Study та VALUE продемонстровано здатність валсартану забезпечувати надійний і стабільний контроль АТ та покращувати прогноз у хворих на АГ групи високого СС-ризiku [15]. У випробуванні MARVAL валсартан знижував частоту розвитку мікроальбумінурії у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а в NAVIGATOR – ризик виникнення ЦД в осіб із порушеннями вуглеводного обміну [4, 16].

Застосування валсартану вивчали також у пацієнтів із фібриляцією передсердь (GISSI-AF), СН (Val-HeFT), поєднанням АГ та ЦД / порушенням толерантності до глюкози (NAGOYA HEART Study), а також у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) (VALLIANT) [4, 17, 18]. Валсартан офіційно рекомендований для терапії пацієнтів після ІМ та був першим серед БРА, зареєстрованим для лікування хронічної СН (ХСН) (Val-HeFT) [19, 20].

Крім кардіо- та нефропротекторних ефектів, валсартан чинить ще один, не менш важливий, – вплив на жорсткість судин. Відомо, що підвищена жорсткість артерій є важливим фактором розвитку ускладнень АГ – гіпертрофії лівого шлуночка, ІМ, інсульту [21]. Аортальна жорсткість, яку оцінюють за швидкістю розповсюдженості пульсової хвилі упродовж аорти на ділянці від сонних до стегнових артерій, є незалежним предиктором розвитку СС-подій. Це продемонстровано у 12 дослідженнях (~13 тис. осіб), як у загальній популяції, так і в пацієнтів з АГ, ЦД, метаболічним синдромом, хворих похилого віку [22, 23]. У роботах А. Mahmud та І. Feely встановлено, що валсартан (як у моно- так і в комбінованій терапії) знижує швидкість розповсюдженості

пульсової хвилі та індекс аугментації, який характеризує виразність відбитої хвилі та її внесок у збільшення пульсового АТ [4].

Р. Boutouyrie et al. показали, що комбінація валсартану й амлодипіну ефективно знижувала не тільки периферичний, але й центральний САТ, рівень якого залежить від еластичних властивостей крупних артерій, а також структурно-функціонального стану артерій середнього калібру та мікроциркуляторного русла. Отже, рівень центрального АТ є показником, який опосередковано відображає стан всього СС-русла. Той факт, що валсартан може ефективно впливати на цей важливий показник, був продемонстрований у дослідженні VICTORY [24].

Обговорюючи питання щодо впливу АГТ на якість життя хворих, слід враховувати, що важливим фактором, який визначає якість життя чоловіків, є наявність еректильної дисфункції (ЕД). Про поширеність цієї патології дають змогу судити результати роботи Н. Feldman et al., які обстежили 1290 пацієнтів чоловічої статі віком 40-70 років. ЕД було діагностовано у 52% чоловіків (у 17% – мінімальну, у 25% – помірну, у 10% – виразну).

Поширеність ЕД серед чоловіків з АГ може коливатися від 19% (М. Martin-Morales et al.) до 74% (L. Shiri et al.). При цьому наявність ЕД асоційована з підвищенням рівня загальної (p=0,0001) та серцево-судинної (p=0,0006) смерті, а також частоти ІМ (p=0,046). Лікування АГ може посилювати ЕД, оскільки в осіб від 60 років зниження системного АТ сприяє зменшенню кровонаповнення статевих членів. Раніше на великій популяції пацієнтів (n=3502, середній вік – 55,8 років, ЕД у 75%) було показано, що валсартан здатний поліпшувати сексуальну функцію у чоловіків з АГ [4].

Повертаючись до алгоритмів застосування АГП, представлених в рекомендаціях ESH/ESC (2018), слід окремо відзначити, що за неефективності двокомпонентної ФК (варто переконатися, що її призначено в оптимальних дозуваннях обох компонентів) експерти вказують на необхідність переведення пацієнта на трикомпонентну схему. Було вперше наголошено, що за умови відсутності особливих клінічних ситуацій найбільш раціональним варіантом такої схеми є поєднання блокатора РААС з АК та діуретиком у вигляді ФК. Трикомпонентна терапія має також передбачати титрування доз усіх компонентів до максимальної, перш ніж переходити на наступну сходинку АГТ – чотирикомпонентну [2, 3].

У нашій країні однією з таких потрібних комбінацій є препарат **Тіара Тріо®** (валсартан + амлодипін + ГХТ) фармацевтичної фірми «Дарниця». У дослідженні Г.В. Дзяка та співавт. було показано високу антигіпертензивну ефективність Тіари Тріо у пацієнтів з АГ 2-3-го ст. О.С. Сичов та О.О. Ханюков зі співавт. у своїй роботі продемонстрували додатковий антиаритмічний ефект цього препарату в лікуванні хворих на АГ із супутніми порушеннями ритму серця, які отримували специфічну антиаритмічну терапію. Слід також зазначити, що така ФК – єдина потрібна комбінація, зареєстрована на фармринку України, яку схвалено для застосування Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) [1].

Необхідно зауважити, що, незважаючи на пріоритетність призначення комбінованої АГТ на початку лікування у більшості пацієнтів з АГ, в оновлених рекомендаціях є вказівка щодо доцільності застосування монотерапії в окремих категоріях пацієнтів – це особи старечого віку (80 років) та/або хворі від 65 років

із синдромом старечої астениї. Крім того, призначення одного АГП можливе для пацієнтів з АГ 1-го ст., якщо рівень САТ становить <150 мм рт. ст., а також осіб із високим нормальним АТ за умови дуже високого ризику розвитку СС-ускладнень [2, 3]. У цьому контексті доцільно наголосити, що в нашій країні фармацевтична фірма «Дарниця» нещодавно зареєструвала та випустила на фармацевтичний ринок моноформи валсартану, зокрема препарат **Тіара Соло** у двох варіантах дозування – 80 та 160 мг.

Обґрунтування призначення валсартану для лікування пацієнтів з АГ та супутньою патологією

1. Найбільша доказова база щодо впливу на прогноз пацієнта із СС-патологією
2. Найширші показання для застосування (АГ, ІМ, ХСН)
3. Має фармакологічну активність (не потребує попереднього метаболізму в печінці)
4. Ефективне зниження АТ протягом 24 год при одноразовому прийманні
5. Антигіпертензивний ефект не залежить від часу застосування
6. Метаболізм без участі цитохрому Р450, низький ризик медикаментозної взаємодії

Як вже було зазначено раніше, в європейських рекомендаціях із ведення хворих на АГ (2018) особливий акцент був зроблений на комплаєнс пацієнтів. У документі підкреслюється, що низька прихильність хворого до АГТ на додаток до бездіяльності лікаря в ситуації, коли цільового рівня АТ не досягнуто, є найчастішою причиною відсутності належного контролю АТ. На жаль, нині експерти констатують, що як за даними досліджень зразків сечі на наявність метаболітів АГП, так і за результатами епідеміологічних робіт, що базувалися на аналізі повторної виписки рецептів пацієнтам з АГ, прихильність до АГТ залишається низькою – менш ніж 50%. Своєю чергою доведено, що погане дотримання режиму АГТ тісно корелює з підвищенням СС-ризiku.

Є різні тактики для поліпшення комплаєнсу пацієнтів, одна з них – на рівні алгоритмів призначення АГП – стосується зменшення кількості застосовуваних таблеток. Так, за необхідності приймання однієї таблетки неприхильність до терапії спостерігається приблизно у 10% випадків, двох – 20%, трьох – до 40%, а часткова чи повна відсутність прихильності має місце в ситуації, коли пацієнт отримує п'ять таблеток і більше. Саме тому створення подвійних та потрійних ФК АГП (стратегія однієї таблетки) є ефективним методом підвищення комплаєнсу хворих при АГТ, сприяє досягненню цільових рівнів АТ та поліпшенню його контролю, а також дає змогу знизити ризик розвитку СС-ускладнень, зокрема ІМ, інсультів та показники смертності населення [3].

Отже, БРА можна широко застосовувати в лікуванні АГ як препарати першого вибору для лікування різних категорій пацієнтів з АГ та високим ризиком розвитку СС-ускладнень і супутньою патологією – ІМ в анамнезі, ЦД, метаболічним синдромом, нефропатією, ХСН. Валсартан – препарат, який має доведену доказову базу в терапії зазначених категорій хворих. Вибір лікаря на користь БРА на першому етапі лікування пацієнтів з АГ є кроком, спрямованим на формування високої прихильності до довготривалої терапії та зниження ризику відмови від лікування внаслідок низької ефективності або поганої переносимості.

Список літератури знаходиться в редакції

Ведення пацієнтів із ревматологічними автоімунними, запальними та метаболічними захворюваннями кісток на тлі COVID-19

Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) торік розробив короткі рекомендації щодо ведення осіб із ревматологічними автоімунними, запальними та метаболічними захворюваннями кісток на тлі інфекції COVID-19. У березні 2021 р. документ було доповнено положеннями настанови Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS) із ревматології для пацієнтів під час пандемії коронавірусу. Рекомендації створено на основі ретельного розгляду наявних доказів, національних та міжнародних настанов, клінічних суджень фахівців із досвідом ведення хворих з огляду на пандемію COVID-19. Документ покликаний забезпечити максимальну безпеку пацієнтам та медичному персоналу, допомогти лікарям при прийнятті рішень щодо оптимальної терапії, містить поради із захисту та самоізоляції, а також рекомендації з організації медичної допомоги на основі поширеності COVID-19. Спеціалісти мають будувати клінічні судження, ґрунтуючись на власному досвіді, індивідуальних особливостях, потребах та уподобаннях хворих. Пропонуємо до вашої уваги короткий виклад поточних рекомендацій.

Комунікація з пацієнтами та мінімізація ризику

Необхідна регулярна комунікація з пацієнтами для підтримання їхнього психологічного стану, зменшення занепокоєння та страху, які вони можуть відчувати із приводу COVID-19. При цьому слід звести до мінімуму безпосереднє контактування із хворими: скоротити кількість візитів до лікаря, спілкуватися за допомогою телефону або відеозв'язку, текстового повідомлення чи електронної пошти. Також пацієнтам слід мінімізувати купівлю ліків в аптеках, приміром шляхом користування службами доставки. За можливості доцільно збільшити доступ до забору зразків крові на рівні громади.

У разі виникнення будь-яких питань із приводу ревматологічних препаратів або погіршення стану пацієнтам слід рекомендувати звертатися до лікаря-ревматолога (або, якщо неможливо зв'язатися, до служби первинної медичної допомоги). Особам із ревматологічними автоімунними, запальними захворюваннями та метаболічними розладами кісткової тканини, які обов'язково мають відвідувати медичні установи, слід наполегливо радити дотримуватися соціальної дистанції та запобіжних заходів як надзвичайно вразливим групам хворих щодо інфікування COVID-19.

Пацієнти без підтвердженого COVID-19

Якщо пацієнти мають відвідувати ревматологічне відділення, слід рекомендувати їм, за можливості, приходити до лікарні без члена сім'ї або опікуна та користуватися власним транспортом, щоб знизити ризик зараження або поширення інфекції COVID-19. Дітей має супроводжувати лише хтось один із батьків чи опікун. Варто мінімізувати ймовірність інфікування пацієнтів шляхом заохочення не приїжджати раніше призначеного часу та надсилання SMS-повідомлень, коли лікар готовий їх прийняти, щоб хворі могли зачекати на вулиці або в автівці. Також необхідно забезпечити для таких пацієнтів «зелений коридор» через лікарню до відділення та скоротити, а в ідеалі — виключити час, який вони проводять у місцях очікування.

Під час перебування у клініці хворим слід оперативно надати медичну допомогу / провести консультацію та швидко призначити лікування.

Пацієнти із підозрюваним або підтвердженим COVID-19

Слід мати на увазі, що у хворих, які отримують імуносупресанти, інколи зустрічаються атипові прояви COVID-19. Наприклад, в осіб, які приймають преднізолон, лихоманка може не розвиватися, а в тих, хто лікується інгібіторами інтерлейкіну 6, імовірна відсутність підвищення рівня С-реактивного білка. Якщо у пацієнта, в якого раніше не було підтверджено COVID-19 або підозрюється наявність інфекції, при зверненні до лікаря мають місце відповідні симптоми, потрібно

дотримуватися рекомендацій щодо виявлення та первинного клінічного ведення можливих випадків. Вони включають також інформацію про тестування та ізоляцію хворих.

Ведення пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 слід здійснювати з огляду на відповідні настанови щодо профілактики та контролю інфекції на локальному рівні. Вони також містять рекомендації щодо переведення/транспортування пацієнтів та терапевтичні варіанти для амбулаторних хворих.

Для всіх пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим COVID-19 рекомендовано:

- продовжувати терапію гідроксихлорохіном та сульфасалазином;
- уникати раптового припинення застосування преднізолону;

• робити ін'єкції кортикостероїдів лише пацієнтам зі значною активністю захворювання і за відсутності альтернативних варіантів;

• мати на увазі, що у деяких осіб із ревматичними патологіями та підтвердженим COVID-19, які тривалий час отримують кортикостероїди, наявний ризик надниркового кризу, та, відповідно, потрібне використання кортикостероїдів у вищій дозі.

Дорослі пацієнти мають тимчасово припинити застосовувати інші протиревматичні хворобомодифікуювальні препарати, інгібітори янус-кінази та біологічну терапію і звернутися до ревматолога для уточнення лікування. Залежно від періоду напіввиведення деяких ліків, імуносупресія може тривати деякий час після припинення терапії. Для отримання детальнішої інформації слід ознайомитися з інструкціями для медичного застосування окремих препаратів.

Якщо у пацієнта діагностовано COVID-19, і його не було ізольовано до відвідування лікаря або госпіталізації, потрібно дотримуватися рекомендацій для медичних працівників на локальному рівні.

Рекомендації з лікування

Необхідно обговорити з кожним пацієнтом переваги терапії порівняно з ризиком інфікування COVID-19. Клініцист має вирішити, чи потрібні зміни в лікуванні (якщо так — які саме) під час пандемії, зокрема щодо дозування, способу введення та механізму дії. Варто заохочувати спільне прийняття рішень лікарем та пацієнтом стосовно оптимальної терапії. При цьому клініцист має враховувати доступність медичних ресурсів та препаратів для хворих. Якщо пацієнти отримують або збираються отримувати імуносупресивне лікування, їм слід дотримуватися рекомендацій щодо вакцинації проти COVID-19.

Клінічне рішення на основі ризику

При прийнятті рішення щодо ініціювання лікування препаратом, який впливає на імунну відповідь, слід обговорити ризики та переваги із хворим або його батьками/опікунами. Необхідно враховувати наступні моменти у контексті COVID-19:

- чи щеплені пацієнти від COVID-19;
- стан пацієнтів (слід зважати на те, що в окремих хворих можуть бути наявні додаткові фактори ризику, через які їх слід віднести до групи вищого ризику);

Табл. 1. Клінічні стани, асоційовані з потенційно вищим ризиком порівняно із загальною популяцією	
Клінічні стани	Класифікація ризику
Системний червоний вовчак	Від середнього до дуже високого
Системна склеродермія	Від середнього до дуже високого
Міозит, поліміозит, дерматомиозит, антисинтетазний синдром	Від середнього до дуже високого
Первинний синдром Шегрена	Середній або високий
Синдром перекриття при ЗСТ	Середній або високий
Інтерстиціальне захворювання легень, асоційоване із ЗСТ або РА	Високий або дуже високий
Легенева гіпертензія, асоційована із ЗСТ або РА	Високий або дуже високий
Рецидивний поліхондрит	Від середнього до дуже високого
ANCA, ГПА, ЕГПА або мікроскопічний поліангіт	Від середнього до дуже високого
Аортит	Від середнього до дуже високого
Артеріїт Такаюсу	Від середнього до дуже високого
ГКА або скроневий артеріїт	Від середнього до дуже високого
Хвороба Бехчета	Від середнього до дуже високого
Вузликовий поліартеріїт	Від середнього до дуже високого
Васкуліт	Від середнього до дуже високого
Хвороба Стілла у дорослих	Від середнього до дуже високого
Автозапальні синдроми	Від середнього до дуже високого
IgG4-асоційоване захворювання	Від середнього до дуже високого
РА	Середній або високий
Псоріатичний артрит	Середній або високий
Анкилозний спонділіт чи аксіальний спондилоартрит	Середній або високий
ЮІА	Середній або високий
Ревматична поліміалгія	Середній
Тяжка форма недосконалого остеогенезу (типи 3 і 4)*	Високий або дуже високий
Прогресувальна осифікувальна фібродисплазія	Високий або дуже високий
Тяжкий кіфоз або сколіоз через рідкісні захворювання кісток**	Високий або дуже високий

Примітки: ЗСТ — захворювання сполучної тканини, РА — ревматоїдний артрит, ANCA — васкуліт, асоційований з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами, ГПА — гранулематоз із поліангітом, ЕГПА — еозинофільний гранулематоз із поліангітом, ГКА — гігантоклітинний артеріїт, IgG4 — імуноглобулін, ЮІА — ювенільний ідіопатичний артрит.
* Якщо має місце обмеження рухливості або деформація стінки грудної клітки чи зменшення життєвої ємності легень;
** наприклад, гілофосфатазія, недосконалий остеогенез 1-го типу, синдром Хайду-Чейні.

Початок на попередній стор.

- яка терапія застосовується; вико-
ристання імуносупресантів може бути
важливішим для визначення ризику,
ніж основний стан хворого;
- будь-які додаткові фактори ризику:
застосування препаратів у високих до-
зах, лікування декількома імуносупре-
сантами, захворювання в активній фазі;
- супутні патології або ускладнення,
наприклад інтерстиціальне захворю-
вання легень, як-то легеневий фіброз,
легенева гіпертензія, слабкість дихаль-
них м'язів, астма, хронічне обструктив-
не захворювання легень, хвороби сер-
ця, гломерулонефрит або порушення
функції нирок, нейтропенія, патоло-
гія печінки, цукровий діабет, ішемічна
хвороба серця або гіпертонія;
- вагітність;
- літній вік (після 70 років).

Доцільно враховувати той факт, що
в осіб з автоімунними захворюваннями
сполучної тканини або васкулітом можуть
бути наявні такі ускладнення, як слаб-
кість дихальних м'язів, інтерстиціальне
захворювання легень, легенева гіпертензія

або хвороба серця, що може підвищити
ризик, пов'язані з COVID-19.

Клінічні стани, асоційовані з по-
тенційно вищим ризиком порівняно
із загальною популяцією, наведені
у таблиці 1. Імуносупресанти й мето-
ди підтримувальної терапії, пов'язані
з потенційним підвищенням ризику
для пацієнта, представлені у таблиці 2.

Застосування лікарських засобів

**Нестероїдні протизапальні препара-
ти.** Пацієнтам, які застосовують
нестероїдні протизапальні препарати
із приводу хронічного стану, як-то рев-
матоїдний артрит, лікування не реко-
мендовано припиняти.

Кортикостероїди. Хворі, які прий-
мають преднізолон, не мають рап-
тово припиняти терапію. Перевагу
слід віддавати пероральним кортико-
стероїдам. Внутрішньовенне (в/в) або
внутрішньом'язове застосування кор-
тикостероїдів (наприклад, метилпред-
нізолону) є доцільним лише тоді, коли
користь перевищує ризик. Детальніші
рекомендації щодо використання кор-
тикостероїдів представлені у настанові

Британського товариства ревматоло-
гів (BSR) стосовно ведення пацієнтів
із захворюваннями опорно-рухового
апарату та ревматичними патологіями.

Біологічна терапія. Важливо оціни-
ти, чи можливо перевести пацієнтів, які
отримують препарати у в/в формі, на ті
самі ліки для підшкірного введення.
Якщо такої нагоди немає, слід обгово-
рити із хворим альтернативну терапію
лікарськими засобами для підшкірного
застосування. Необхідно визначити, чи
можливо зменшити підтримувальне лі-
кування ритуксимабом до 1 введення
або продовжити час між терапевтичними
курсами. Крім того, в осіб зі стабільним
захворюванням доцільно оцінити, чи
є імовірність припинити підтримуваль-
ну терапію ритуксимабом або перейти
на альтернативний імуносупресант. Перш
ніж приймати рішення, клініцист має об-
говорити з пацієнтом можливі клінічні
результати різних варіантів лікування.

Імуноглобуліни. Потрібно оціни-
ти, чи можливе зниження частоти в/в
введення імуноглобулінів у пацієнтів,
які користуються службами із денного
догляду.

Бісфосфонати та деносумаб. Не ре-
комендовано відстрочувати лікування
деносумабом. Терапію золедронатом
можна відкласти на строк до шести
місяців.

**Препарати для лікування дигітальної ви-
разкової хвороби.** Необхідно переконатися,
що пацієнти, які застосовують простаг-
ландини в/в (наприклад, ілопрост, епо-
простенол), отримують силденафіл у мак-
симальній дозі. Варто оцінити, чи можна
перевести таких хворих на бозентан.

Фармакологічний моніторинг

Для кожного конкретного хворого
важливо визначити, чи безпечно збіль-
шувати часові інтервали між аналіза-
ми крові для фармакологічного мо-
ніторингу. Пацієнти, які починають
приймати новий протиревматичний
хворобомодифікувальний препарат,
мають дотримуватися рекомендацій
щодо моніторингу показників крові.
За відсутності такої можливості їм вар-
то звернутися до відповідного спеціа-
ліста по консультацію.

Модифікація терапевтичних заходів

Лікарі мають радити пацієнтам із рев-
матологічними автоімунними, запаль-
ними захворюваннями та метаболіч-
ними розладами кісткової тканини,
що визначені як група дуже високого
ризiku стосовно ураження COVID-19,
дотримуватися запобіжних заходів,
самоізоляції та соціальної дистанції
відповідно до рекомендацій на локаль-
ному рівні. Рішення щодо внесення
змін до медичних послуг, зокрема,
зупиняти чи продовжувати їх надан-
ня, слід приймати на організаційному
рівні в міру загострення ситуації. Ре-
комендовано продовжувати забезпе-
чення основними медичними послуга-
ми, як-то консультації ревматолога
(із приводу ревматологічних патологій,
захворювань сполучної тканини та ме-
таболічного захворювання кісток); па-
рентеральне введення ліків у денному
стаціонарі; аналізи крові для фармако-
логічного моніторингу; виклик лікаря

додому для термінового огляду пацієн-
та; надання нових ін'єкційних методів
лікування та підтримка хворих.

Доцільно проводити онлайн-наради
із залученням ревматологів та мульти-
дисциплінарних команд для обгово-
рення лікування складних клінічних
випадків, необхідності застосування
дороговартісних ліків тощо. Також
варто налагодити телефонний зв'язок
між фахівцями-ревматологами, ме-
дичними працівниками, які володіють
відповідними навичками / знаннями,
та персоналом первинної медико-сані-
тарної допомоги для надання профе-
сійних консультацій щодо пацієнтів.

Лікарі мають розмежовувати невід-
кладні та екстрені ситуації в осіб із за-
хворюваннями опорно-рухового апа-
рату, що потребують підвищеної уваги,
ургентного лікування й термінового
направлення для надання вторинної
медичної допомоги. Пріоритетною
для реабілітації є когорта пацієнтів,
які мають перелом або нещодавно
перенесли планову операцію, а також
хворі зі складними потребами.

Для отримання вторинної медичної
допомоги направляються амбулатор-
ні пацієнти із підозрою на запальний
артрит, автоімунні захворювання спо-
лучної тканини та васкуліт (включно
з гігантоклітинним артеріїтом); якщо
хворий не потребує консультації за до-
помогою телефону чи онлайн-зв'язку,
його викликають на прийом до лікаря.
У разі необхідності подальшого нагляду
за пацієнтом (наприклад, при поточних
та нових загостреннях, для корегування
лікування), слід розглянути можливість
проведення телефонних або віртуаль-
них консультацій із візитом до лікаря
у майбутньому за потреби.

Необхідно визначити пріоритетних
хворих для поступлення до денно-
го стаціонара з огляду на їхній стан
(наприклад, у разі нових або постій-
них загострень, рецидивів, потребі
у внутрішньовенному індукційному
лікуванні).

Дії працівників у галузі охорони здоров'я

Медичні працівники, що беруть
участь у консультуванні, оцінці та до-
гляді за пацієнтами, в яких підозрю-
ється чи підтверджено COVID-19, по-
винні дотримуватися рекомендацій
на локальному рівні щодо профілак-
тики та боротьби з інфекцією. Зокре-
ма, вони містять інформацію про ви-
користання засобів індивідуального
захисту, включно зі вказівками щодо
надягання та зняття.

Якщо лікар перебуває на самоізоля-
ції, він має надалі проводити телефон-
ні або відеоконсультації з пацієнтами
та відвідувати віртуальні зустрічі мультис-
дисциплінарних команд, виявляти
хворих, в яких є можливими дистанцій-
ний нагляд і лікування, а також тих, хто
потребує підтримки тощо. Необхідний
регулярний зв'язок із медичним пер-
соналом для контролю та підтримки
їхнього психічного благополуччя.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.nice.org.uk



Передсердні та шлуночкові порушення серцевого ритму: що варто знати сімейному лікарю?

Перед сімейним лікарем нерідко постає низка запитань, коли до нього звертається пацієнт зі скаргами на порушення серцевого ритму. Лікувати таких хворих самостійно чи направити до вузького спеціаліста? Які препарати застосовувати, щоб досягти бажаного результату? Чи потребує пацієнт додаткового обстеження? Можливо, його стан є фізіологічним, та у сторонніх втручаннях немає необхідності? На ці та інші не менш важливі запитання відповіли к. мед. н., старша наукова співробітниця відділу аритмії серця Олена Миколаївна Романова та д. мед. н., провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Олег Ігорович Іркін (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України) у межах доповіді, що була представлена під час фахової школи «Академія сімейних лікарів» 4 березня 2021 року в Києві.



О.М. Романова



О.І. Іркін

Етіологія порушень ритму

Для початку варто розібратися з етіологією порушень ритму. Виділяють кардіальні причини, до яких відносять: ішемічну хворобу серця (ІХС), інфаркт міокарда (ІМ), серцеву недостатність (СН), кардіоміопатію, набуті/вроджені вади серця, міокардити та пролапс мітрального клапана.

Окрему увагу приділяють впливу медикаментів, які можуть спричиняти шлуночкові тахіаритмії, чинити проаритмогенний ефект, змінювати іонний склад крові тощо. Гіпо- та гіперкаліємія, гіпоміємія і гіперкаліємія також вносять лепту патологічного впливу на серцевий ритм.

Порушення ритму провокують і токсичні ураження, що мають місце при тиреотоксикозі, курінні, вживанні алкоголю та психоактивних речовин. Раніше вважалося, що при тиреотоксикозі завжди виникає фібриляція передсердь (ФП), але сучасна практика показує, що при даній патології виявляють як часті шлуночкові екстрасистолії, так і шлуночкові тахікардії (ШТ). Дебют шлуночкової екстрасистолії пояснюється тим, що рецептори щитоподібної залози знаходяться у шлуночках та передсердях, і при надлишковій стимуляції рецепторів шлуночків гормонами щитоподібної залози виникають шлуночкові порушення ритму.

Що є нормою, а що потребує лікування?

При диференціюванні норми та патології важливо спершу визначити належність пацієнта до певної вікової групи. Наприклад, в осіб >60 років часто виявляються суправентрикулярні та шлуночкові порушення ритму, у дітей – синусові аритмії.

Важливо розуміти, внаслідок чого виник той чи інший вид аритмії. За будь-якої аритмії варто обстежити пацієнта на предмет органічного ураження серця, як-то: Q-ІМ в анамнезі, дилатаційна/гіпертрофічна кардіоміопатія, застійна чи прогресувальна серцева недостатність і стадії СН >ІА, вроджені та набуті вади серця, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) >14 мм із фракцією викиду <45%.

Все вищеперераховане – важливі діагностичні фактори, на основі яких базується вибір лікування. Але не слід забувати, що є шлуночкові порушення ритму, які перебігають без структурного ураження серця, так звані ідіопатичні ШТ.

«Ідіопатична» ШТ — це гетерогенна група аритмій, які класифікують залежно від клінічних проявів (стійка та нестійка), провокувальних чинників (навантаження, алкоголь), ділянок походження, як-от ЛШ або правий шлуночок (ПШ), відповіді на антиаритмічні препарати (верапаміл) або за первинним електричним порушенням. До них відносять: ідіопатичну тахікардію вихідного тракту ПШ, ідіопатичну лівошлуночкову або фасцикулярну ШТ, реципрокні тахікардії з ніжок пучка Гіса та ШТ, пов'язані з порушеннями іонних струмів (каналопатії).

Каналопатії, такі як синдром Бругада, синдром подовженого чи скороченого інтервалу Q-T та катехоламініргічна ШТ, зустрічаються все частіше та потребують особливої уваги вузького спеціаліста. Лікування осіб із ШТ без структурної патології серця часто складне. Застосовують абляцію, селективну симпатичну денервацію та кардіовертер-дефібрилятор.

Стратегія антиаритмічної терапії

Якщо лікар не має жодних діагностичних сумнівів, можна починати терапію. Перед призначенням антиаритмічної терапії не зайвим є виконання холтеровського моніторингу, за допомогою якого надалі можна оцінити ефективність проведеного лікування.

- загальна кількість шлуночкових екstrasistol зменшується на 50-75%;

- кількість парних та ранніх шлуночкових екstrasistol зменшується на 90%;
 - епізоди ШТ зникають;
 - при поліморфній ШТ морфологічні типи шлуночкової екstrasistolі зменшуються до 1-2.
- Якщо цілей не досягнуто – потрібно змінити стратегію лікування або ж направити хворого до профільного спеціаліста. Але варто враховувати той факт, що будь-який антиаритмічний препарат впливає на провідність та синусовий ритм, адже володіє проаритмогенними властивостями.

Яким же чином визначити проаритмогенну дію ліків? За допомогою звичайної електрокардіограми у разі такого ефекту можна спостерігати збільшення загального числа шлуночкових екстрасистол (ШЕ) більш ніж удвічі, парних ШЕ – у чотири рази, частоти коротких (до 15 с) епізодів ШТ – у 10 разів, частоти ритму при пароксизмі ШТ – на 20 уд./хв. Також мають місце поява нових варіантів ШТ, фібриляції шлуночків (ФШ) та прогресувальне погіршення внутрішньошлуночкової провідності з трансформацією у ФШ та ШТ.

Передвісником аритмогенного ефекту ліків ІС класу є розширення комплексу QRS до 0,16-0,24 с, що клінічно визначає прогресувальне погіршення провідності всередині шлуночків. При виникненні такої побічної дії варто не зменшувати дозування, а відмінити препарат.

ФП ч рекомендаціях ESC (2020)

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) запропоновано нову стратегію лікування «ABC», де А – антикоагулянтна терапія, В – кращий контроль симптомів, а С – коморбідність, або ж контроль факторів ризику ССЗ.

Отже, слід визначити хворих групи ризику, запропонувати профілактику інсульту за високої імовірності його виникнення й обрати оральні антикоагулянти, оцінити симптоми та якість життя пацієнта, оптимізувати контроль показників і розглянути стратегію контролю серцевого ритму. Необхідними кроками також є допомога хворому щодо модифікації способу життя, контроль супутніх захворювань та факторів ризику серцево-судинних патологій.

Вплив ФП на когнітивні функції

Лектори також звернули увагу слухачів на часте виникнення депресій, судинної деменції та зниження когнітивних функцій у пацієнтів із ФП. Потенційними механізмами, що лежать в основі когнітивних порушень при цій аритмії, є генетична схильність до ФП та деменції, загальні фактори ризику, клінічні інсульты, знижений мозковий кровотік, лікування в-блокаторами, приховані мозкові інфаркти, виявлені за допомогою нейровізуалізації, та церебральні мікроінфаркти, спричинені мікроемболізмом, ФП-асоційованим протромботичним станом, ФП-індукованими нейроендокринними змінами, гіперперфузією та запаленням (Diener et al., 2019).

За ретроспективними даними зі шведського реєстру пацієнтів із ФП без попереднього діагнозу «деменція», особи, які приймали антикоагулянти на початку спостереження, мали на 29% меншу ймовірність розвитку деменції, ніж ті, які такої терапії не отримували. Окрім того, протягом спостереження на тлі лікування антикоагулянтами ризик став нижчим на 48% (Friberg et al., 2018).

Необхідність контролю ритму, а не частоти

На Європейському конгресі кардіологів 2020 р. були представлені результати випробування EAST-AFNET 4, в основу якого лягли дослідження, присвячені вивченню ФП (Kirchhof et al., 2018). Згідно з отриманими результатами, у пацієнтів з агресивним контролем синусового ритму

за допомогою використання антиаритмічних препаратів та/чи процедури абляції виявлялося достовірно менше несприятливих кардіоваскулярних подій. Більш як 30% учасників дослідження зберігали синусовий ритм завдяки флекаїніду.

Флекаїнід (**Ліксарит***), що широко застосовується у країнах Європи, є вдалим вибором з метою тривалої терапії контролю ритму для пацієнтів без або з мінімальними ознаками структурної патології серця. Звичайна доза препарату становить 100 мг двічі на добу, і за відсутності рецидивів порушення ритму протягом трьох місяців її можна зменшувати вдвічі; таким чином пацієнт прийматиме по 50 мг два рази на добу. У разі зриву ритму на тлі планової протирецидивної терапії доцільно застосовувати схему «таблетка в кишені».

Переваги стратегії «таблетка в кишені»

Стратегія застосування флекаїніду «таблетка в кишені» підходить для попередньо обстежених пацієнтів, які здатні ідентифікувати у себе початок епізоду ФП за симптоматикою або сигналами портативного чи імплантованого пристрою з функцією моніторингування електрокардіограми. Вперше лікування за цією схемою варто проводити в умовах стаціонара. При її використанні ймовірне виникнення проаритмогенного ефекту (0,18% випадків): трансформація ФП у тріпотіння передсердь, що може призвести до гемодинамічної дестабілізації хворого.

Спочатку хворий має прийняти 200 мг флекаїніду для переривання повторних епізодів ФП, а за умови збереження ФП — повторно у дозі 100 мг через дві години. Незалежно від того, відновився синусовий ритм чи ні, вечірнє планове приймання 100 мг препарату слід пропустити, оскільки його добова доза не повинна перевищувати 400 мг. Після відновлення ритму пацієнту слід продовжити планову антиаритмічну терапію. Зважаючи на те, що флекаїнід виводиться через нирки, перед призначенням варто звернути увагу на кліренс креатиніну. Якщо цей показник становить <50 мл/хв, дозування потрібно зменшити вдвічі.

Підготувала **Ольга Маковецька**

[illegible]

Аспекти лікування безсимптомної гіперурикемії та подагри

У березні 2021 р. відбувся IX Всеукраїнський конгрес в онлайн-форматі «Профілактика. Антиейджинг. Україна», де були обговорені сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики найпоширеніших захворювань на основі доказових даних, зокрема гіперурикемії та подагри. Ведення таких пацієнтів у багатьох випадках потребує застосування мультидисциплінарного підходу та залучення як ревматологів, так і нефрологів. Із доповіддю на тему «Менеджмент безсимптомної гіперурикемії та подагри: пошук істини серед безлічі думок» виступили Ірина Юрївна Головач, лікарка-ревматологиня, д. мед. н., професорка, керівниця центру ревматології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (м. Київ), та Стелла Вікторівна Кушніренко, лікарка-нефрологиня, д. мед. н., доцентка кафедри нефрології та ниркозамісної терапії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (м. Київ). Представляємо до вашої уваги огляд частини лекції, що стосувалася аспектів лікування безсимптомної гіперурикемії та подагри.

Визначення термінів та фактори прогресування хвороб

Гіперурикемія — це стан, що характеризується підвищенням рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові. У ревматології гіперурикемією вважається рівень СК >420 мкмоль/л. Водночас нефрологи користуються настановами Європейської асоціації урологів (EAU), згідно з якими нормальним діапазоном СК є 119-380 мкмоль/л. Нефрологи також враховують екскрецію СК у добовій сечі — у нормі до 4 та 5 ммоль/л у жінок і чоловіків відповідно.

Важливо підкреслити, що гіперурикемія та подагра — не тотожні поняття. Гіперурикемія є лабораторним феноменом (біохімічною аберацією без клінічних симптомів). Подагра ж являє собою чітко окреслене захворювання з виразними клінічними симптомами. Лише у кожного 4-5-го пацієнта з гіперурикемією розвивається подагра. Інтервал від безсимптомної гіперурикемії до тофусної подагри варіює від 3 до 42 років (у середньому — 11 років).

Фактори, що спричиняють прогресування гіперурикемії в подагру:

- постійне переїдання, надмірне вживання м'яса та морепродуктів;
- малорухливий спосіб життя;
- надмірне вживання алкоголю, особливо пива і міцних напоїв;
- зловживання газованими напоями, що містять фруктозу;
- різка дегідратація (зокрема та, що посилюється після вживання сечогінних препаратів).

Подагра — чи не єдине ревматологічне захворювання, етіологія якого відома і полягає у стійкому підвищенні вмісту СК у крові. Ризик переходу гіперурикемії в подагру прямо корелює із рівнем СК у крові (Saag et al., 2006). Стійка гіперурикемія може призводити не лише до ураження суглобів, але й нирок, серцево-судинної (СС) системи, утворення депозитів кристалів СК у тканинах тощо.

Гіперурикемія як мультисистемне ураження організму

На конгресі Європейської протиревматичної ліги (EULAR) 2013 р. прозвучала думка, що подагра — це захворювання, що характеризується як метаболічними порушеннями у вигляді гіперурикемії, так і типовим запаленням суглобів внаслідок відкладання у тканинах моноурату натрію.

Високий рівень СК стимулює ренінангіотензинову систему, призводить до реабсорбції натрію і збільшує позаклітинний об'єм. У поєднанні з гіперактивністю симпатичної нервової системи, яка також стимулюється гіперурикемією, ці зміни зумовлюють відносно невелике, але постійне підвищення системного артеріального тиску. Гіперурикемія також здійснює прямий вплив на артеріолярний компартмент, зменшуючи дію синтази оксиду азоту. Ці модифікації викликають ендотеліальну дисфункцію і призводять до проліферації гладком'язових клітин судин та, як наслідок, появи великих артеріолярних змін і гломерулярної гіпертензії. Таким чином, гіперурикемія відіграє ключову роль у прогресуванні хронічної хвороби нирок.

Окрім нирок, гіперурикемія вражає інші органи та спричиняє розвиток таких станів, як ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіперліпідемія, гіпертонія.

Згідно з результатами дослідження F. Perez-Ruiz et al. (2018), відсутність контролю рівня СК та тривале підвищення понад 360 мкмоль/л є незалежними предикторами смерті при подагрі. Так, унаслідок порівняння двох категорій хворих на подагру — з гіперурикемією та рівнем СК <360 мкмоль/л — було встановлено, що у першій групі відзначався у 2,39 рази вищий ризик смерті. Контроль подагри з досягненням мети СК <360 мкмоль/л необхідний для покращення виживаності пацієнтів. За даними S. Cho et al. (2018), зростання концентрації СК у крові напряму асоційоване зі збільшенням імовірності летальних випадків від будь-яких причин.

Порушення активності ферменту ксантиноксидази як основна причина гіперурикемії

Ключовою патогенетичною ланкою гіперурикемії є порушення активності ферменту ксантиноксидази. Саме активність останньої визначає, скільки СК утвориться в організмі та де будуть реалізовані її патологічні ефекти. Ксантиноксидаза каталізує перетворення гіпоксантину в ксантин та ксантину в СК. Дія ксантиноксидази супроводжується вивільненням великої кількості вільних радикалів та підвищенням оксидативного стресу, що спричиняє:

- зниження скоротливої здатності міокарда;
- зменшення вмісту мозкового натрійуретичного гормону;
- зниження перфузії міокарда;
- зниження перфузії периферичних тканин;
- підвищення резистентності судин;
- розвиток ендотеліальної дисфункції;
- ремоделювання міокарда;
- зростання постнавантаження.

Таким чином, оксидативний стрес, що виникає внаслідок дії ксантиноксидази, призводить до створення умов для низько-інтенсивного запалення. Водночас застосування інгібіторів ксантиноксидази, до яких належать алопуринол та фебуксостат, сприяє поліпшенню прогнозу для пацієнтів з гіперурикемією. Крім того, за результатами досліджень, інгібування ксантиноксидази в експериментах на тваринах приводило до зменшення проявів інсулінорезистентності та атеросклерозу (Nishikawa et al., 2020; Nomura et al., 2014).

Основні підходи до лікування безсимптомної гіперурикемії та подагри

У сучасних рекомендаціях різних ревматологічних асоціацій наголошено, що основним підходом до лікування безсимптомної гіперурикемії є модифікація способу життя. До нефармакологічних методів лікування гіперурикемії/подагри належать підвищення обізнаності пацієнта щодо суті захворювання, методів терапії та цілей, нормального режиму харчування, зокрема дотримання протиподагричної дієти, виключення алкоголю, нормалізація маси тіла та зниження інсулінорезистентності. Також важливо підтримувати водний баланс на належному рівні та адекватні фізичні навантаження. Крім того, необхідно проводити лікування коморбідних захворювань й уникати призначення препаратів з гіперурикемічною дією.

Терапія подагри передбачає застосування фармакологічних препаратів. Ще 1963 р. Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) затвердило використання алопуринолу для лікування подагри, а 2009 р. — фебуксостату.

У 2019 р. були опубліковані результати дослідження R. Terkeltaub et al., які вивчали сумісне застосування фебуксостату та веринураду порівняно із плацебо у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Встановлено, що комбіноване лікування не лише сприяло нормалізації рівня СК, але й мало ренопротекторний ефект (збереження ШКФ та зниження співвідношення альбуміну до креатиніну).

Ключовими цілями терапії подагри є досягнення рівня СК <6мг/дл (<360 мкмоль/л) для усіх пацієнтів, а також <5 мг/дл (<300 мкмоль/л) для осіб із тяжкою подагрою. Препаратом першої лінії при лікуванні подагри є алопуринол (початкова доза — 100 мг/добу з наступним титруванням до максимальної 800 мг/добу). У разі непереносимості алопуринолу або появи побічних ефектів терапевтичним варіантом вибору є фебуксостат.

До небажаних алопуринолу належать: серйозні токсичні реакції (васкуліт, еозинофілія, гепатит); необхідність поступового і тривалого титрування дози до досягнення ефекту (у деяких хворих препарат неефективний навіть за використання максимальної дози 800 мг/добу); призначення при рівні СК >540 мкмоль/л; обмеження у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. Також препарат протипоказаний при носійстві HLA-B*5801 — в осіб із синдромом гіперчутливості до алопуринолу. На додаток, алопуринол структурно схожий на гіпоксантин і бере участь у широкому спектрі пуринових та піримідинових реакцій, — це позбавляє його селективності й адресного впливу на процес, що викликає хворобу. Одночасне використання алопуринолу та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту підвищує ризик виникнення реакцій гіперчутливості, особливо при порушенні функції нирок, а за супутнього приймання з фуросемідом може збільшитися концентрація уратів і оксипуринолу в крові. Крім того, повідомлялося про підвищений ризик гіперчутливості при застосуванні алопуринолу з діуретиками, зокрема тіазидними, особливо при нирковій недостатності, а на тлі лікування алопуринолом з ампіциліном або амоксициліном існує ймовірність розвитку шкірних алергічних реакцій. Згідно з інструкцією для медичного застосування, алопуринол не рекомендовано використовувати, якщо рівень СК нижчий за 535 мкмоль/л.

На відміну від алопуринолу, фебуксостат — потужний і селективний непуриновий інгібітор ксантиноксидази з меншою кількістю побічних дій. На сучасному фармацевтичному ринку України фебуксостат представлений оригінальним препаратом Аденурік® та доступний у дозах 80 і 120 мг. За результатами дослідження N. Dalbeth et al. (2017), фебуксостат порівняно із плацебо достовірно знижує частоту нападів подагри і МРТ-проявів синовіту.

Останніми роками, у зв'язку з опублікованими результатами дослідження CARES, були висловлені підозри щодо підвищення ризику СС-подій у пацієнтів, які приймають фебуксостат для лікування подагри. Тому був проведений ретельний аналіз отриманих даних, згідно з яким ризик гострого інфаркту міокарда та інсульту є підвищеним до і після закінчення терапії як фебуксостатом, так і алопуринолом (але не під час лікування). Основну роль у виникненні СС-катастроф відіграє не застосування препарату, а перепад рівнів СК, що спостерігається при раптовій неадекватній



І.Ю. Головач



С.В. Кушніренко

відміні лікування. У 2020 р. EULAR зробила пояснення щодо результатів дослідження CARES, зазначивши, що 85% смертей мали місце після відміни терапії.

Наприкінці 2020 р. стали доступними результати мультицентрового рандомізованого дослідження FAST, згідно з якими не було підтверджено підвищення рівня СС-смерті, пов'язаної із застосуванням фебуксостату. При цьому фебуксостат у дозі 80-120 мг не поступався алопуринолу по 100-800 мг/добу за профілем безпеки щодо впливу на несприятливі СС-події. Автори дослідження вважають за потрібне переглянути та змінити нормативні рекомендації щодо уникнення використання фебуксостату в пацієнтів із СС-патологіями (Mackenzie et al., 2020).

Сучасні стратегії уратознижувальної терапії

Наприкінці доповіді лекторки представили алгоритм менеджменту осіб із гіперурикемією та подагрою. Вперше виявлений підвищений рівень СК є показанням для повторного тестування через півроку. Визначення стійкого зростання СК потребує подальшої детальної оцінки можливої причини безсимптомної гіперурикемії. Ведення хворих на гіперурикемію включає визначення факторів, які призводять до гіперурикемії (як-то спосіб життя, вживання алкоголю, ожиріння, приймання ліків, що підвищують рівень СК), коморбідних станів (індексу маси тіла, окружності живота, рівня глюкози у крові, артеріального тиску, СС-ризик) та корекцію/лікування кожного з них. Окрім того, важливими є фізикальне обстеження та УЗД на предмет можливих депозитів моноурату натрію (шкіра, суглоби, нирки), регулярний контроль концентрації сироваткової СК і функції нирок, відповідні лабораторні дослідження, а також оцінка фракційної екскреції уратів і рН сечі.

Настанови EAU (2020) передбачають застосування таких схем лікування:

- гіперурикозурія та гіперурикемія >380 мкмоль/л: 9-12 г/добу лужного цитрату + 10-300 мг алопуринолу або 80-120 мг/добу фебуксостату (препарату Аденурік®);
- гіперурикозурія >4 ммоль/л: 9-12 г/добу лужного цитрату або 1,5 г бікарбонату натрію тричі на добу та/або 100 мг/добу алопуринолу.

Згідно з рекомендаціями Французького товариства ревматологів (FSR), вибір уратознижувальної терапії залежить від функції нирок:

- у пацієнтів із ШКФ >60 мл/хв/1,73 м² препаратом першої лінії є алопуринол;
- в осіб із ШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м² слід з обережністю застосовувати алопуринол і розглянути застосування фебуксостату (препарату Аденурік®) як альтернативи;
- у хворих із ШКФ <30мл/хв/1,73 м² варто уникати застосування алопуринолу і надавати перевагу фебуксостату (препарату Аденурік®).

Аденурік — сучасний потужний селективний інгібітор ксантиноксидази

Аденурік® — оригінальний лікарський засіб, діючою речовиною якого є фебуксостат — потужний селективний інгібітор ксантиноксидази. Застосування цього препарату в дозі 80-120 мг/добу за профілем безпеки є еквівалентним 100-800 мг/добу алопуринолу щодо впливу на ризик розвитку несприятливих СС-подій. Згідно з сучасними рекомендаціями, терапія Аденуріком показана у разі непереносимості алопуринолу або появи побічних ефектів на тлі його приймання.

Завдяки ренопротекторним властивостям, призначення препарату Аденурік® слід розглядати у пацієнтів із порушенням функції нирок. Він забезпечує швидке досягнення цільових рівнів СК, не потребує корекції дози у літніх хворих та осіб із порушенням функції нирок, а за рахунок селективної блокади ксантиноксидази має кращий, ніж алопуринол профіль безпеки. Застосування препарату Аденурік® забезпечує ефективний менеджмент пацієнтів із гіперурикемією та швидке досягнення цільових рівнів СК.

Підготувала Анастасія Козловська

А.Ф. Лисенко, к. мед. н., О.І. Моїсеєнко, к. мед. н., ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Антиангінальна терапія стабільної ІХС: вибір лікаря-практика

Стенокардія залишається класичною ознакою та одним з основних критеріїв встановлення діагнозу ішемічної хвороби серця (ІХС). За результатами популяційних досліджень другої половини ХХ ст., специфічність симптому «типової стенокардії» становить приблизно 80-95%, а чутливість – 20-80%. Тобто діагностична цінність основної клінічної ознаки захворювання, яку можна виявити під час рутинного збору анамнезу, цілком зіставна з даними сучасних інструментальних методів обстеження. Останні необхідні для підтвердження діагнозу, стратифікації кардіоваскулярного (КВ) ризику чи виключення альтернативної патології. Наявність «типової стенокардії» – важливий показник, на який орієнтуються при визначенні передтестової ймовірності обструктивних уражень коронарних артерій (КА) у чинних європейських та вітчизняних рекомендаціях щодо ведення пацієнтів зі стабільною ІХС.

Прояви болю при стенокардії

Біль при стенокардії має характер короткого нападу (до 5-10 хв), локалізується за грудиною, сприймається як стискання, печіння, тяжкість, провокується фізичними (ходьба) та емоційними навантаженнями і досить швидко зникає після припинення дії провокувального фактора чи внаслідок використання нітрогліцерину. Деякі пацієнти не сприймають свої відчуття як «біль», тому в разі підозри на стенокардію слід обов’язково запитувати в них про наявність відповідного дискомфорту. Можлива іррадіація болю у нижню щелепу, ліве плече, в область між лопатками та епігастрій.

У класичному варіанті симптоматика наростає при збільшенні навантаження, наприклад при ходьбі у пришвидшеному темпі, у вітряну чи холодну погоду, а також при підйомі сходами чи вгору. Можливе посилення симптомів при фізичній активності після переїдання чи одразу після пробудження у ранкові години. Виразність дискомфорту може зменшуватися при повторних навантаженнях, що має назву «синдром тренування».

Поширеність стенокардії серед осіб з ІХС

Поширеність стенокардії серед дорослого населення планети суттєво зростає з віком і для осіб після 65 років становить ~10-14% незалежно від статі. За вітчизняними статистичними даними, поширеність усіх форм ІХС серед дорослого населення становить ~24%, зокрема, серед осіб працездатного віку – близько 10%. Стенокардія зустрічається у ~35,5% пацієнтів з ІХС, які звертаються по медичну допомогу (відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», 2016. Наказ МОЗ України від 02.03.2016 №152). Існує думка, що українські кардіологи й терапевти

часто встановлюють діагноз «стенокардія» без достатніх підстав, а типовий симптоматиці захворювання часто не приділяють належної уваги.

Наявність стенокардії не просто погіршує якість життя пацієнтів, але й суттєво підвищує ризик КВ-ускладнень, про що свідчать результати низки досліджень. За даними клініки університету Duke у США (n>17 000), типова стенокардія, яка мала місце під час госпіталізації хворих, асоціювалася з майбутнім несприятливим прогнозом і розвитком інфаркту міокарда (ІМ). У найбільшому сучасному реєстровому дослідженні CLARIFY (n>33 000) в осіб з ангінальними нападами комбінований показник КВ-смертність + ІМ зростав на 45%, а безпосередньо ІМ – на 67%, навіть за відсутності ознак ішемії міокарда під час діагностичних тестувань.

У пацієнтів із підтвердженим діагнозом ІХС часто-та нападів стенокардії залежить від певних обставин, серед яких:

- контроль факторів ризику, зокрема артеріального тиску (АТ), рівнів глікемії при цукровому діабеті, куріння;
- якість медикаментозного лікування;
- проведення реваскуляризаційних процедур.

Проте навіть за умови активного медичного нагляду і терапії у 20-30% хворих залишаються ангінальні напади. За даними дослідження BRIDGE (за участю клінік із Великої Британії, Німеччини, Іспанії та Італії) приблизно половина амбулаторних хворих мали стенокардію II функціонального класу (ФК), у ~14% напади виникали під час невеликих повсякденних фізичних навантажень (III ФК). В Україні, за даними реєстру CLARIFY, майже у кожного третього пацієнта із клінічними проявами захворювання діагностовано стенокардію III ФК.

У зв’язку з цим, чинні європейські та вітчизняні рекомендації приділяють значну увагу антиангінальній складовій терапії ІХС (ESC, 2019; Коваленко та співавт., 2020).

Медикаментозне лікування

Сучасне фармакологічне лікування передбачає обов’язкове застосування антиангінальних/антиішемічних препаратів (≥1) та антитромбоцитарних і гіполіпідемічних засобів для запобігання розвитку КВ-ускладнень. Залишається незмінною концепція щодо призначення нітратів швидкої дії для купірування нападів стенокардії, бета-блокаторів (ББ) і блокаторів кальцієвих каналів (БКК) як препаратів першої лінії для тривалої профілактики нападів стенокардії (табл. 1).

Незважаючи на активне використання і дослідження протягом останніх 50 років усього переліку антиангінальних засобів (як 1-ї, так і 2-ї лінії), підтверджених даних у форматі сучасної доказової медицини стосовно ефективності різних варіантів фармакотерапії, особливо з огляду на їх прогностичний вплив, бракує. На основі системного огляду обраних для аналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із мінімальною кількістю учасників від 100 осіб, R. Ferrari et al. зробили висновок, що за ефективністю жоден антиангінальний препарат не має переваг перед іншими. Проте автори підкреслюють приблизно однакові позитивні результати лікування з використанням трьох фармакологічних груп: ББ, дигідропіридинових БКК (зокрема, амлодипіну) та інгібітора Іf-каналів (івабрадину). Важливим є також той факт, що усі рекомендовані засоби для лікування стенокардії не мають достатніх доказів щодо впливу на прогноз захворювання.

Ефективність та безпека застосування бета-блокаторів

Вважається, що у пацієнтів із перенесеним ІМ чи хронічною серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) <40% використання ББ асоційоване з суттєвим зниженням смертності та КВ-ускладнень.

Для хворих зі стабільним перебігом захворювання без ІМ та СН даних щодо визначення прогностичного впливу ББ недостатньо через відсутність масштабних плацебо-контрольованих РКД. Певні питання виникають і щодо доцільності довготривалого призначення ББ із метою покращення прогнозу в післяінфарктних хворих. Наприклад, за результатами ретроспективного аналізу реєстру REACH, ББ не впливали на смертність осіб з ІХС незалежно від перенесеного ІМ та факторів ризику. Згідно з даними ретроспективного національного реєстру NCDR (за участю 755 215 хворих віком >65 років без СН та ІМ), призначення ББ під час виписки після черезшкірного коронарного втручання не супроводжувалося зниженням КВ-смертності протягом 30-денного та 3-річного термінів спостереження.

Однак у класичних дослідженнях та метааналізах другої половини ХХ ст. було відзначено сприятливий вплив ББ на перебіг ІХС у післяінфарктних хворих (Sendon et al., 2005). Так, за даними метааналізу 82 рандомізованих досліджень, призначення ББ супроводжувалося зниженням смертності та ризику повторного ІМ, незважаючи на застосування інших прогноз-модифікуювальних заходів, таких як фібриноліз, приймання ацетилсаліцилової кислоти або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (Sendon et al., 2005). Ретроспективний аналіз Cooperative Cardiovascular Project (дані >200 тис. післяінфарктних пацієнтів) засвідчив, що використання ББ приводить до зниження смертності, незалежно від віку, раси, наявності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), цукрового діабету, показників АТ, ФВ ЛШ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), функції нирок та інших видів лікування, включно з реперфузійною терапією.

Табл. 1. Рекомендації щодо застосування антиангінальних/антиішемічних препаратів у пацієнтів зі стабільною ІХС		
Рекомендації	Клас	Рівень
Загальні рекомендації: • Медикаментозна терапія включає антиангінальні/антиішемічні препарати >1 + засоби для запобігання ускладненням • Навчання пацієнтів щодо особливостей захворювання, факторів ризику та можливої терапевтичної стратегії • Контроль/корекція терапії впродовж 2-4 тижнів після початку	I	C
Антиангінальна/антиішемічна терапія		
Швидкодіючі нітрати – для купірування нападів стенокардії напруження	I	B
ББ та/чи БКК є терапією 1-ї лінії для контролю ЧСС і симптомів захворювання	I	A
Якщо симптоми не контролюються – рекомендована комбінація ББ + дигідропіридиновий БКК	IIa	C
Комбінацію ББ + дигідропіридиновий БКК можна розглядати як стартову терапію 1-ї лінії	IIa	B
Нітрати тривалої дії є 2-ю лінією терапії, якщо стартове лікування із ББ та/чи БКК протипоказане, погано переносяться чи недостатньо ефективне. У разі призначення нітратів тривалої дії рекомендовано забезпечити безнітратний період протягом доби для запобігання розвитку толерантності	IIa	B
Івабрадин, нікорандил, ранолазин, триметазидин – 2-га лінія терапії для зниження частоти нападів стенокардії та покращення толерантності до фізичних навантажень у пацієнтів, які погано переносять, мають протипоказання, або ж симптоми недостатньо контролюються при використанні ББ, БКК, нітратів тривалої дії	IIa	B
У пацієнтів із низькими ЧСС та АТ ранолазин чи триметазидин можна розглядати як терапію 1-ї лінії	IIb	C
У деяких пацієнтів можна розглядати застосування комбінації ББ чи БКК із препаратами 2-ї лінії (як-то ранолазин, нікорандил, івабрадин, триметазидин) з урахуванням ЧСС, АТ, переносимості	IIb	B
Примітка: Адаптовано за ESC, 2019.		

Продовження на наступній стор.

Початок на попередній стор.

Беззаперечний позитивний вплив на тривалість життя й перебіг захворювання ББ мали у широкого загалу осіб із СН, починаючи з тих, у кого зниження ФВ виникало під час гострого ІМ (наприклад, учасників дослідження CAPRICORN), і закінчуючи хворими, в яких СН була завершальним етапом серцево-судинного континууму. Призначення ББ за наявності СН супроводжується зниженням смертності на ~30-35%. Для таких пацієнтів ББ є обов'язковою складовою терапії незалежно від етіології недостатності. Наявність у них ІХС і стенокардії є дуже вагомим аргументом на користь призначення ББ. Позитивні результати щодо прогностичного впливу ББ були отримані і в нещодавніх РКД (Zhu et al., 2020; Hong, Barry, 2018; Sorbets et al., 2018). Пацієнти, які перенесли аортокоронарне шунтування, на тлі прийому ББ мали кращий віддалений прогноз, із нижчим ризиком смертності та КВ-подій, незалежно від перенесеного ІМ. Сприятливий вплив ББ на прогноз осіб зі стабільною ІХС було продемонстровано L. Zhu et al. (2020) (рис. 1). Автори оцінювали результати монотерапії ББ, статинами, а також застосування комбінації ББ та статинів порівняно з відсутністю лікування протягом шести років у пацієнтів після гострого коронарного синдрому. Зменшення ймовірності розвитку великих КВ-подій (МАСЕ) більш ніж утричі спостерігалось на фоні прийому ББ у поєднанні зі статинами. Монотерапія ББ супроводжувалася, хоча й не таким значним, але суттєвим зниженням частоти МАСЕ приблизно на третину (в абсолютних значеннях на ~10%).

J. Hong і A.R. Barry (2018) проаналізували дані восьми когортних досліджень за участю хворих, які перенесли ІМ та черезшкірне коронарне втручання (без ознак СН). Терміни спостереження становили від 1 до 5 років. У двох із цих РКД прийом ББ супроводжувався зниженням смертності від усіх причин. Ще в одному випробуванні було зареєстроване зменшення ймовірності летальних наслідків через КВ-події, але це не стосувалося випадків раптової смерті. В іншому дослідженні протягом 3-річного терміну мало місце зниження частоти КВ-смерті, однак показники щодо повторного ІМ чи інсульту не покращувалися. У підсумку автори відзначили дещо неоднозначні результати щодо прогностичного впливу ББ у пацієнтів після ІМ у «реперфузійну еру», тобто в сучасних умовах. Проте у половині

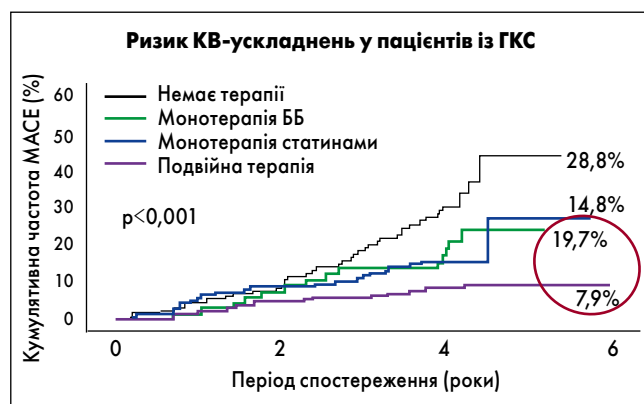


Рисунок. Сприятливий вплив ББ на прогноз пацієнтів зі стабільною ІХС

Примітка: Адаптовано за Zhu et al., 2020.

досліджень використання саме цих препаратів, так чи інакше, супроводжувалося зменшенням кількості смертельних випадків.

За даними масштабного реєстру CLARIFY, в якому взяли участь >33 тис. пацієнтів із підтвердженим діагнозом стабільної ІХС з 45 країн світу, призначення ББ супроводжувалося 32% зниженням смертності від усіх причин: відносний ризик (ВР) 0,68; довірчий інтервал (ДІ) 0,50-0,91 (p=0,01). Однак така тенденція мала місце виключно у підгрупі хворих, які перенесли ІМ <1 року тому. Слід відзначити, що, навіть за суто статистичними даними реєстру, використання ББ не можна визнати оптимальним. Наприклад, у європейській популяції більш як 40% хворих не приймали достатніх для контролю ЧСС доз препаратів – майже у кожній третій особі, залученій у дослідження, ЧСС під час терапії була >70 уд./хв (Sorbets et al., 2018).

Отже, на сьогодні критично бракує даних щодо прогностичного впливу ББ у пацієнтів зі стабільною ІХС, зокрема після перенесеного ІМ. Розбіжності у результатах наявних РКД, метааналізів, реєстрових та обсерваційних досліджень можна пояснити відмінностями популяцій залучених хворих, використанням різних препаратів ББ, відсутністю системного підходу до їх дозування та контролю ЧСС як показника терапевтичної ефективності тощо. Для визначення доцільності довготривалого використання ББ після ІМ, як і для загалу пацієнтів з ІХС, необхідні спеціально сплановані РКД із достатньою кількістю учасників та коректним призначенням сучасних препаратів ББ щодо дозування й термінів спостереження.

Однак слід зауважити, що висока антиангінальна ефективність ББ доведена тривалою клінічною практикою і не підлягає сумніву. За відсутності протипоказань антиангінальну терапію пацієнта з ІХС розпочинають саме із ББ. Препарати знижують частоту і тяжкість нападів стенокардії, збільшують толерантність до фізичного навантаження – як у щоденному житті хворих, так і під час тестів із дозованими навантаженнями на велоергометрі чи тредмілі. ББ показані за наявності безбольової/безсимптомної ішемії міокарда, оскільки запобігають її розвитку. За даними різних досліджень, близько 80% пацієнтів зі стенокардією приймають ББ.

Антиангінальну/антиішемічну дію ББ насамперед пов'язують із блокадою β_1 -адренорецепторів серця, що приводить до зменшення потреби міокарда у кисні за рахунок зниження ЧСС, АТ і скоротливості міокарда. Серед гемодинамічних ефектів ББ одним із найбільш вагомих і доступних для контролю є вплив на ЧСС. Варто зазначити, що саме цей показник значною мірою визначає потребу міокарда в кисні. Крім того, ЧСС розглядають як незалежний фактор ризику КВ-ускладнень для пацієнтів з ІХС. Зниження ЧСС і, відповідно, подовження періоду діастолі має значення для покращення перфузії міокарда та збільшення колатерального кровотоку.

Важливою терапевтичною характеристикою ББ вважають також їх антиаритмічну дію за рахунок прямого електрофізіологічного впливу на серце, як-то уповільнення серцевого ритму, атріовентрикулярної (АВ) провідності та пригнічення спонтанної ектопічної

активності. Блокування дії катехоламінів приводить до розвитку цілої низки інших ефектів, зокрема запобігання апоптозу кардіоміоцитів, мікроциркуляторним пошкодженням та агрегації тромбоцитів, зменшення механічного навантаження на наявні атеросклеротичні бляшки й перешкоджання їх розриву, стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, захисту клітин від катехоламін-індукованої втрати калію, впливу на експресію міокардіальних генів тощо.

Дозування ББ підбирають так, щоб забезпечити ЧСС у стані спокою 55-60 уд./хв. У разі тяжкої стенокардії показник ЧСС може бути ще нижчим (до 50 уд./хв), за відсутності зумовлених брадикардією симптомів. Прийом ББ гальмує підвищення ЧСС під час фізичної активності, що вважається суттєвим фактором стосовно запобігання стенокардії напруження. У зв'язку з цим «ідеальна» доза препарату має утримувати ЧСС під час навантаження на рівні до 75% від порогової, тобто такої, що провокує появу ішемії / нападу стенокардії. У разі необхідності відмови від ББ дозу препарату зменшують поступово з урахуванням динаміки клінічних та гемодинамічних параметрів через можливість розвитку «синдрому відміни».

Для лікування ІХС за показаннями можна використовувати всі сучасні ББ, зареєстровані в Україні. Вибір конкретного препарату залежить від індивідуальних особливостей і потреб пацієнта, а також визначається фармакологічними характеристиками діючого засобу (табл. 2). Для хворих на супутню СН рекомендовані біспролол, карведилол та метопролол, оскільки ці препарати вивчали у масштабних, спеціально спланованих РКД.

Важливою характеристикою ББ, на яку орієнтуються сучасна кардіологія, є кардіоселективність препарату, що дозволяє значною мірою знизити ризик побічних реакцій, особливо за наявності ХОЗЛ, тяжких симптомів захворювань периферичних артерій, а також в осіб похилого віку.

Загалом ББ добре переносяться. Абсолютних протипоказань щодо їх призначення не так багато. Препарати не застосовують за наявності гіперчутливості, бронхіальної астми, вазоспастичної стенокардії, брадисистолії. З обережністю ББ слід використовувати у пацієнтів із ХОЗЛ (рекомендоване паралельне лікування бронхорегенуючої патології) та захворюваннями периферичних артерій (обов'язковий моніторинг клінічних проявів). У European Survey (2005) серед хворих на стабільну стенокардію протипоказання щодо застосування ББ реєструвалися у ~10% випадків. У дослідженні CLARIFY серед учасників, які не приймали ББ через побоювання отримати побічні реакції, тільки 40% мали реальні протипоказання щодо їх призначення.

З огляду на ефективність та сприятливий профіль безпеки, на сьогодні одним із найбільш широко призначуваних ББ у світі та, зокрема, Україні залишається біспролол. За рахунок високої кардіоселективності препарат меншою мірою впливає на тонус бронхів і периферичних судин, вуглеводний/ліпідний обмін, статеву функцію у чоловіків. Він є амфотильною сполукою (тобто розчиняється в жирах і воді) та має два рівноцінні шляхи елімінації – нирковий і печінковий (по ~50%), які за потреби здатні компенсувати один одного. Це дає змогу застосовувати його у пацієнтів із помірною нирковою чи печінковою недостатністю без корекції дозування, а також в осіб похилого віку, в яких можливі подібні порушення. Амфотильність біспрололу забезпечує практично повне всмоктування діючої речовини зі шлунково-кишкового тракту незалежно від їжі. Завдяки довготривалій дії ($T_{1/2}$ до 12 год) біспролол призначають у зручний для хворого спосіб – 1 раз на добу.

Крім того, варто підкреслити, що біспролол являє собою один із найбільш вивчених ББ. Терапевтичну ефективність препарату підтверджено результатами відповідних клінічних досліджень за участю хворих на стабільну ІХС – TIBBS та хронічну СН – CIBIS I, II, III. У двох випробуваннях кінця 80-х рр. біспролол продемонстрував переваги перед атенололом (BIMS) та метопрололом (BISOMET) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ).

Табл. 2. Основні характеристики ББ, рекомендованих для терапії ІХС

МНН	Кардіоселективність	Додаткові механізми	$T_{1/2}$ год	Метаболізм/елімінація	Ефект 1-го печінкового проходження	Доза, мг/добу
Атенолол	+	–	6-7	–/нирки	0	50-200
Біспролол	++	–	9-12	Нирки/печінка, ШКТ – по 50%	0	5-10
Карведилол	–	$\beta_1/\beta_2/\alpha$ -блокатор, антиоксидантні властивості	6	Печінка/ШКТ	++	25-50
Метопролол	+	–	3-7	Печінка/ШКТ	++	50-200
Небіволол	+++	NO-вазодилатація	10 (метаболіти – 24)	Печінка/ШКТ і нирки	+++ (генетично детерміновані варіації)	5-10

Примітки: МНН – міжнародна непатентована назва, $T_{1/2}$ – період напіввиведення, ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Ефект терапії блокаторами кальцієвих каналів

БКК, як і ББ, відносяться до антиангінальної терапії 1-ї лінії. Препарати ефективно зменшують клінічну симптоматику та прояви ішемії міокарда. Недигідропіридинові БКК (що знижують ЧСС) верапаміл та дилтіазем показані для лікування різних видів стенокардії (напруження, вазоспастичної, нестабільної), а також суправентрикулярних тахіаритмій і АГ.

Дигідропіридинові БКК (ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лерканідипін) характеризуються значною судинною селективністю з мінімальним впливом на міокард. Окрім антиангінального ефекту, вони суттєво знижують АГ.

Для постійної терапії серцево-судинних захворювань рекомендовані БКК тривалої дії чи їх пролонговані лікарські форми. Загалом препарати цієї фармакологічної групи для профілактики нападів стенокардії приймають від 20 до 35% пацієнтів, переважно йдеться про дигідропіридинові похідні. Наприклад, за даними реєстру CLARIFY (2014), в Україні БКК призначали 22% хворих, із них верапаміл + дилтіазем — 3%, дигідропіридинові БКК — 19%. Таким був вибір лікарів-практиків.

Використання верапамілу та дилтіазему протипоказане разом із ББ, оскільки таке поєднання може призвести до розвитку/прогресування СН, виразної брадикардії чи АВ-блокади. Блокади та СН — найбільш небезпечні побічні реакції під час монотерапії недигідропіридиновими БКК. Досить часто (до 25%) верапаміл спричиняє констипацію.

Слід звернути увагу на терапевтичні антиангінальні дози недигідропіридинових ББ. Державний формуляр лікарських засобів України рекомендує для верапамілу 240-480 мг/добу, для дилтіазему — 180-360 мг/добу.

Головний біль, тахікардія та набряки нижніх кінцівок — характерні небажані ефекти дигідропіридинових БКК. Окрім того, останні потрібно з обережністю призначати пацієнтам із тяжким аортальним стенозом та обструктивною кардіоміопатією. За виключенням амлодипіну, застосування БКК протипоказане пацієнтам із СН та систолічною дисфункцією ЛШ.

Серед дигідропіридинових БКК найчастіше використовуваним і водночас найбільш вивченим у великих РКД є препарат амлодипін. Він характеризується тривалим періодом напіввиведення (35-38 год), що забезпечує стабільний терапевтичний ефект протягом доби і, відповідно, можливість його призначення один раз на день. Амлодипін показаний для лікування різних видів стенокардії (Petkar et al., 1994; Chahine et al., 1993). Це єдиний БКК, який можна застосовувати для профілактики ангінальних нападів у пацієнтів із СН. За даними РКД, амлодипін (5-10 мг/добу) був

ефективнішим за ББ та атенолол (50 мг/добу) щодо попередження індукованої навантаженням ішемії. Комбінація зазначених препаратів продемонструвала ще вищу ефективність (Knight et al., 1998).

Амлодипін натепер залишається єдиним із БКК, який у сучасному РКД CAMELOT продемонстрував позитивний вплив на перебіг захворювання у 1991 пацієнта зі стабільною ІХС (рис. 2). Хворі з підтвердженим обструктивним ураженням хоча б однієї КА на додаток до базової терапії отримували амлодипін (10 мг/добу), еналаприл чи плацебо. Тривалість дослідження становила 24 місяці. Призначення амлодипіну, на відміну від інших варіантів терапії, супроводжувалося вірогідним зниженням на 31% показника комбінованої кінцевої точки (КВ-смерть, ІМ, потреба у реанімації/реваскуляризації/госпіталізації через напади стенокардії, інсульт / транзиторна ішемічна атака).

Ефект препарату було реалізовано здебільшого за рахунок зменшення потреби у реваскуляризаційних втручаннях та випадків стаціонарного лікування хворих у зв'язку зі стенокардією. Слід відзначити, що базова терапія у дослідженні CAMELOT цілком відповідала сучасним вимогам: ацетилсаліцилову кислоту приймали 89%, статини — 83%, ББ — 74% учасників. Результати цього РКД внесені в офіційні показання для призначення амлодипіну Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA).

Позитивний вплив комбінації ББ із дигідропіридиновим БКК

Для підвищення ефективності лікування стенокардії ББ рекомендовано комбінувати з дигідропіридиновими БКК. Європейський (2019) та вітчизняний протоколи щодо стабільної ІХС передбачають призначення такої комбінації у якості стартової терапії 1-ї лінії (табл. 1). Особливо актуальне поєднання цих препаратів для пацієнтів із тяжкою стенокардією (>II ФК). Проте використання ББ разом із дигідропіридиновим БКК може бути корисним для більшості хворих, якщо коректна монотерапія не позбавляє клінічної симптоматики, або ж необхідні додаткові засоби для контролю такого важливого фактора ризику, як АГ.

Слід зазначити, що комбінація ББ + дигідропіридиновий БКК натепер недооцінюється і використовується недостатньо активно, хоча результати низки клінічних досліджень свідчать про її оптимальну антиангінальну ефективність за будь-якого ФК стенокардії. Одна з таких ґрунтовних робіт, у якій порівнювали ефективність різних варіантів комбінованої антиангінальної терапії, належить J. Belsey et al. (2015). Автори проаналізували результати лікування стенокардії за даними 46 РКД, де порівнювали 71 варіант

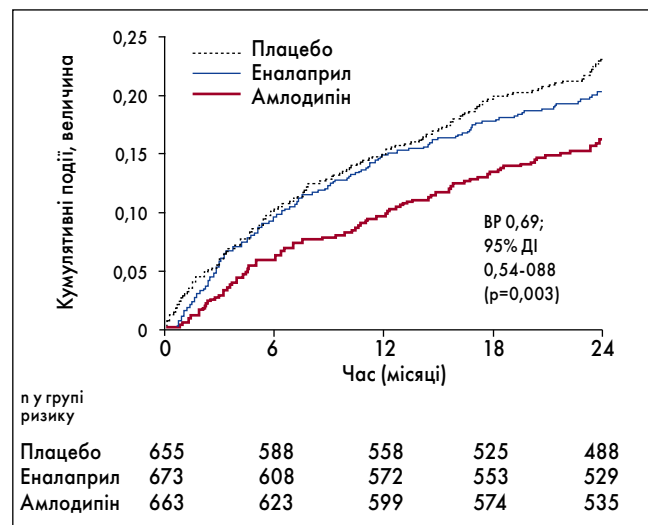


Рис. 2. Позитивний вплив амлодипіну на перебіг захворювання у пацієнтів зі стабільною ІХС: результати дослідження CAMELOT

медикаментозної терапії. Було оцінено загальновизнані параметри антиангінальної ефективності, такі як:

- частота нападів стенокардії;
- динаміка потреби у нітрогліцерині;
- загальна тривалість навантаження;
- час до появи болю / депресії сегмента ST при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням.

Комбінація ББ із дигідропіридиновим БКК виявилася найбільш ефективною у всіх доступних для аналізу РКД. Деякі препарати другої лінії (нітрати тривалої дії, ранолазин, триметазидин) також демонстрували дієвість у поєднанні з ББ чи БКК, але не в усіх дослідженнях.

Прихильність до лікування і регулярний прийом призначених медикаментів є важливими умовами більш сприятливого перебігу будь-якого хронічного захворювання, зокрема ІХС. У сучасній світовій практиці визнано, що використання фіксованих комбінацій лікарських засобів, а отже, зменшення кількості таблеток, які необхідно щоденно приймати хворому, сприяють значному зростанню прихильності до терапії та, відповідно, її ефективності.

Особливе місце в лікуванні стенокардії посідає препарат Алотендин виробництва компанії «ЕГІС». Алотендин — це єдина в Україні фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну, що показана для терапії АГ та/чи стенокардії. Препарат випускається у широкому спектрі дозувань молекул бісопрололу та амлодипіну — 5/5, 5/10 та 10/5 мг, що забезпечує можливість його оптимального призначення залежно від індивідуальних потреб хворих.

Список літератури знаходиться в редакції





Алотендин

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Алотендин
Alotendin®
10 мг/5 мг
Бісопролол/Амлодипін
30 таблеток

Алотендин
Alotendin®
5 мг/5 мг
Бісопролол/Амлодипін
30 таблеток

Алотендин
Alotendin®
5 мг/10 мг
Бісопролол/Амлодипін
30 таблеток

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замінна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. Спосіб застосування та дози: 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі.
Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, стомленість та інші*. Відпускється за рецептом лікаря. РП. № УА /11609/01/01, № УА /11609/01/03, № УА /11609/01/04.
* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2,3}

**3 сучасні молекули проти
2 основних факторів ризику
в 1 таблетці**



Роксипер®

розувастатин/периндоприл/індапамід
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

10 мг/4 мг/1,25 мг 10 мг/4 мг/2,5 мг
20 мг/4 мг/1,25 мг 20 мг/4 мг/2,5 мг

НОВЕ*



1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Krka: Company presentation [internet]. Krka, d. d., Novo mesto; 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. * у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Роксипер (Roxiper®)

Склад: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід; 1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ13. **Фармакологічні властивості.** Роксипер є комбінацією терт-бутиламінової солі периндоприлу - інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду — хлорсульфонового діуретика та розувастатину — селективного та конкурентного інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду. **Протипоказання.** Пов'язані з розувастатином Підвищена чутливість до розувастатину. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми. Міопатія. Супутній прийом циклоспорину. Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції. Пов'язані з периндоприлом: Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. II або III триместр вагітності. Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). Супутнє застосування із сакубітрілом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду. Печінкова енцефалопатія. Тяжка печінкова недостатність. Гіпокаліємія. Застосування у комбінації з неантиаритмічними

препаратами, що спричиняють тахікардію типу «пірует». Період годування груддю. Протипоказання для застосування лікарського засобу: Усі протипоказання, що пов'язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати: пацієнтам на діалізі, пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю. **Побічні реакції:** реакції гіперчутливості, запаморочення, головний біль, парестезія, спотворення смаку, сонливість, непритомність, периферична нейропатія, поліневрит, втрата пам'яті інсульт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності, риніт, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, цукровий діабет, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, розлади настрою та сну, сплутаність свідомості, депресія, погіршення зору, міопія, розмитий зір, вертиго, дзвін у вухах, прискорене серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, гіпотензія, васкуліт, феномен Рейно, кашель, задишка, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювота, сухість у роті, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця, свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пурпура, гіпергідроз, реакція фоточутливості, пемфігоїд, погіршення псоріазу, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, судоми м'язів, ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчка, артралгія, міалгія, міопатія, рабдоміоліз, пошкодження сухожиль, імуноопосередкована некротична міопатія, ниркова недостатність, гематурія, еректильна дисфункція, гінекомастія, астения, біль у грудях, нездужання, периферичні набряки, пірексія, втома, підвищення рівня сечовини в плазмі крові, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, підвищення рівня білірубину в плазмі крові, підвищення рівнів ферментів печінки, продовження інструкції: зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, підвищення рівня глюкози в плазмі крові, підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ, слабкість. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

За додатковою інформацією на території України звертатися: ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, ПС 42 Телефон +38 (044) 354 26 68.

Повна інформація про лікарські засоби наведена в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Наші високі технології та знання для створення ефективних та безпечних препаратів високої якості.

Коронавіруси та серцево-судинна система: складні аспекти взаємозв'язку

У 2019 р. пандемія нової коронавірусної інфекції COVID-19 привернула увагу фахівців по всьому світу до важливості коронавірусів людини (CoV) як значної загрози здоров'ю людства. Так, за останні два десятиліття виникли три CoV – тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS-CoV), близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV) та тяжкий гострий респіраторний синдром 2 (SARS-CoV-2). Як і багато інших вірусів, коронавіруси спричиняють розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ). Хоча коронавіруси мають спільні патофізіологічні аспекти, їх взаємозв'язок із серцево-судинною системою (ССС) є складним, із наявною різницею між ними. Під егідою Європейського товариства кардіологів (ESC) J.M. Pericas et al. цього річ у березні підсумували найважливіші характеристики вірусних інфекцій, зокрема стосовно впливу на ССС, фактори ризику, пов'язані з клінічними проявами COVID-19, та поточні рекомендації з лікування серцево-судинних (СС) ускладнень, спричинених даною хворобою. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даної роботи.

Станом на травень 2020 року, на COVID-19 захворіли >16,5 млн осіб і померли >650 тис. осіб на планеті. SARS-CoV-2 уражає переважно ССС, при цьому рецептором і точкою проникнення до клітини є ангіотензинперетворювальний фермент 2-го типу (АПФ2) (Prasad et al., 2020; Zheng et al., 2020; Gupta et al., 2020). Показано, що, окрім супутніх ССЗ як ключових факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19, дедалі більше підтверджується мультисистемна природа хвороби зі значним ураженням судин, серцево-судинної, цереброваскулярної систем та нирок.

Вплив вірусів на ССС

Негативний вплив на ССС чинять не лише коронавіруси. Дослідження показують, що різні типи гострих інфекцій, особливо вірусні, як-от грип, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), ентеровіруси, лихоманка денге, віруси Зіка, чикунгунья та герпеса, парвовірус В19 і респіраторно-синцитіальний вірус, здатні провокувати кардіальне ушкодження та пов'язані з цим СС-події, серед яких міокардит, гострі коронарні синдроми (ГКС), аритмії, серцева недостатність (СН), раптова серцева смерть тощо (Alvarez et al., 2017; Verdonchot et al., 2016).

Вірусна інфекція може призводити до розвитку ССЗ у значного відсотка пацієнтів, що часто не мають клінічних проявів. Серед осіб із грипом в 0,4-13% спостерігався гострий міокардит (до 50% фатальних випадків), а ризик інфаркту міокарда (ІМ) зростав у шість разів протягом семи днів після підтвердженої інфекції (Sellers et al., 2017; Kwong et al., 2018).

Також було доведено, що грипозна інфекція асоційована з вищим ризиком шлуночкових аритмій та госпіталізації через СН (Madjid et al., 2019; Kytomaa et al., 2019). На додаток, за останні два десятиліття дослідники широко розглядали взаємозв'язок ВІЛ та ССС. Так, 2010 р. в 19% осіб із ВІЛ було діагностоване принаймні одне ССЗ (Pinto, da Silva, 2018). Слід зауважити, що люди з ВІЛ (які отримують або не отримують лікування) мають значно вищий ризик розвитку ССЗ, і клінічно ССЗ проявляється в середньому майже на 10 років раніше, ніж у неінфікованій популяції (Hemkens, Bucher, 2014).

Певні особливості кореляції між вірусами та проявами ССЗ є специфічними. Наприклад, деякі віруси, такі як ентеровіруси або грипозна інфекція, часто спричиняють кардіальні ураження (переважно міокардит) у педіатричній популяції, інші ж, як-то коронавіруси, – ні. Донедавна на ранній розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) серед осіб із ВІЛ значною мірою впливали метаболічні порушення, викликані антиретровірусною терапією, у західних країнах, тоді як пошкодження перикарда, що часто пов'язані з туберкульозом, ВІЛ-асоційованими кардіоміопатією / легеневою гіпертензією, були найпоширенішими СС-ускладненнями серед пацієнтів із ВІЛ у країнах, що розвиваються (Thienemann et al., 2013). Хоча вакцинація у разі грипу, ймовірно, зменшує загальний тягар ССЗ серед літніх хворих, її вплив на частоту розвитку гострих коронарних подій досі незрозумілий (Cheng et al., 2020; Rodrigues et al., 2020).

Існують спільні особливості того, яким чином віруси викликають ураження ССС *de novo* або декомпенсацію наявних ССЗ. Запалення та окислювальний стрес є важливими факторами, що спричиняють розвиток ССЗ (Steven et al., 2019). Наприклад, вищий рівень С-реактивного білка (СРБ) асоційований із більшою смертністю після перенесеного ІМ (Ridker et al., 2005). Хоча патофізіологія кардіальних пошкоджень на тлі вірусних інфекцій досі переважно невідома, схоже, що при багатьох із них запальні патерни, що призводять до клінічних проявів ССЗ, є подібними. Загалом складне локалізоване запалення судин та стійке системне запалення з різною значущістю прокоагулянтних, мікроангіопатичних та тромботичних ефектів впливають на механізми, залучені до гострого та хронічного впливу на ССЗ. Безпосереднє інфікування ендотеліальних клітин як у серці, так і в судинному руслі було описане при кількох вірусних інфекціях, як-то спричинена вірусом Коксаки або парвовірусом В19, але при грипозній цей процес залишається неясним (Pollack et al., 2015; Bültmann et al., 2003).

Також варто зазначити, що на додаток до вірусів на розвиток СС-подій можуть впливати різні фактори. Так, коінфекція з іншими вірусами чинить синергетичний ефект на ризик ССЗ та смерті (наприклад, грип А, В, ВІЛ та гепатит С),

а також із бактеріями (як-то грип і *Streptococcus pneumoniae*) чи грибами (захворювання, викликані різними різновидами *Aspergillus*) (Goka et al., 2015; Sosner et al., 2012). Окрім того, одночасне застосування певних препаратів може діяти як підсилювач або буфер для розвитку СС-ускладнень (Izurietta et al., 2018; Gotsman et al., 2020; Modin et al., 2020).

Нові коронавіруси: вірусологія та патофізіологія

Хоча людські CoV, окрім високопатогенних, що виникли протягом останніх двох десятиліть, маловідомі, чотири роди сімейства *Coronaviridae* (альфа, бета, гамма та дельта) включають інші коронавіруси, які циркулюють серед людей протягом століть, переважно викликаючи легкі респіраторні захворювання (до 30% випадків застуди) (Corman et al., 2018). Коронавіруси отримали свою назву завдяки шипоподібним глікопротеїнам на поверхні частинок вірусу, які нагадують корону. Всі нові CoV (SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2) є бета-коронавірусами.

Ці три CoV передаються переважно респіраторним шляхом через великі крапельні вірусні частинки при тісному контакті з інфікованими (Pericas et al., 2020). Також вони можуть залишатися на поверхнях та становити небезпеку навіть через кілька днів (Richard et al., 2020; van Doremalen et al., 2020). Пресимптомна стадія та перші дні симптомів корелюють із вищим вірусним навантаженням, що пов'язано з більшою імовірністю передачі хвороби (He et al., 2020).

Вищезазначені CoV проникають до клітин-господарів шляхом зв'язування з рецепторами клітин – дипептидилпептидазою 4 (ДПП4) у разі MERS-CoV та АПФ2 – SARS-CoV і SARS-CoV-2. Вони переважно потрапляють до епітелію дихальних шляхів, але також були виявлені у клітинах різних систем органів, таких як кров (ДПП4), серце, нирки, мозок та печінка (АПФ2) (Xu et al., 2011).

Пандемія COVID-19 охопила більшу кількість країн і пацієнтів, ніж дві попередні пандемії нових CoV, до того ж інфекція SARS-CoV-2, імовірно, чинить суттєвіший вплив на ССС (Xiong et al., 2020; Wei et al., 2020). Тому було проведено більше досліджень, присвячених механізмам, що пов'язують SARS-CoV-2 із ССС, незважаючи на короткий

проміжок часу з моменту початкового спалаху COVID-19. У попередніх випробуваннях науковці зосереджувалися на характеристиках патофізіології гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) та дихальної недостатності, асоційованих із гіперзапальною фазою, що тісно корелює з цитокіновим штормом. Зокрема, у новіших дослідженнях був уведений термін «прокоагулянтна, або протромботична фаза» для позначення стадії, що характеризується порушенням згортання крові з виразною тенденцією до тромбозу на мікротамакрорівнях (Lippi et al., 2020).

Клінічні стадії COVID-19 представлені на рисунку. Протягом перших днів від початку інфікування COVID-19 у пацієнтів зазвичай має місце перша фаза із симптомами, які нагадують вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів, що характеризується лихоманкою та кашлем. Через 8-12 днів відбувається перехід у фазу запалення, під час якої можуть з'явитися легеневі симптоми у вигляді задишки. У хворих, які переходять у гіперзапальну фазу з відповідним ураженням легень, існує значна ймовірність розвитку ГРДС. Крім того, на цій стадії для пацієнтів характерний високий ризик тромботичних та емболічних подій через прокоагулянтний стан.

СС-ускладнення частіше проявляються орієнтовно через два тижні після появи симптомів COVID-19, але також можуть виникати дуже рано або навіть через кілька місяців (Guzik et al., 2020; Mitrani et al., 2020). У будь-якому разі пошкодження мікросудин, найімовірніше, розвивається на ранній стадії захворювання. Тому була створена рекомендація застосовувати превентивне антикоагулянтне лікування та виникла гіпотеза про те, що антитромботична терапія, можливо, має переваги у пацієнтів із COVID-19. Тромбоз може розвиватися у 50% критично хворих, а також як вторинне ускладнення в осіб із тяжким респіраторним дистрес-синдромом, але він буває також основним проявом у пацієнтів із легкими респіраторними симптомами (Klok et al., 2020; Poissy et al., 2020). Тромботичні події, від тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) до уражень ССС, були зафіксовані як єдині клінічні прояви COVID-19 або ж виявилися асимптоматичними. Наявність антифосфоліпідних антитіл було зафіксовано у деяких випадках тромбозу, хоча їх справжню патогенну роль у захворюванні ще потрібно встановити (Zhang et al., 2020).

Попередні дані щодо залучення ССС до патогенезу COVID-19 свідчать про те, що загальні точки їх перетину відповідають ангіопатії різного ступеня, що переважно вражає ендотелій.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

G. Goshua et al. (2020) оцінили маркери активації ендотеліальних клітин і тромбоцитів, а також фактори згортання крові, ендogenous антикоагулянти та фібринолітичні ферменти у 68 хворих на COVID-19 порівняно із 13 безсимптомними негоспіталізованими пацієнтами контрольної групи. Було показано, що сумісні з ендотеліопатією патерни частіше зустрічалися в осіб із COVID-19, і чим вищою була інтенсивність ендотеліопатії, тим гірші результати. На макрорівні B.V. Patel et al. (2020) за допомогою комп'ютерно-томографічної (КТ) ангіографії легень, двоенергетичної КТ та тромбоеластографії у 39 пацієнтів із COVID-19 виявили, що порушення легеневої перфузії та гіперкоагуляції, що свідчили про розвиток ангіопатії та тромбозу, були різною мірою наявними у всіх хворих.

У серії досліджень глибше вивчали зв'язок CCC та COVID-19 шляхом опису таких механізмів, як мікросудинне пошкодження внаслідок мікроангіопатії, асоційоване з імунною відповіддю господаря на SARS-CoV-2, пряме ураження клітин вірусною інфекцією, вплив вихідного CC3, як-то артеріосклероз і артеріальна гіпертензія (АГ), на ступінь тяжкості COVID-19, а також системної запальної реакції та дихальної недостатності на серце, систему кровообігу, судини інших органів тощо (Montone et al., 2020; Vinciguerra et al., 2020). L. Chen et al. (2020) показали, що перичити експресують особливо високий рівень АПФ2 у серці, що може лежати в основі місцевого мікросудинного запалення, індукованого SARS-CoV-2. Це може спричинити розвиток як ІМ з елевацією сегмента ST, так і міокардиту (Prasad et al., 2020).

За даними R.A. Montone et al. (2020), ці механізми здатні призводити до розвитку чотирьох груп потенційних проявів CC3:

- нестабільність бляшок та тромботична оклюзія, що зумовлюють гострий ІМ 1-го типу (ГІМ);
- гіпоксія, гіпотонія та аритмії, які призводять до ГІМ 2-го типу;
- гостра мікросудинна дисфункція, що викликає синдром Такоцубо;
- опосередкований вірусом лізис кардіоміоцитів та активація імунної системи, що спричиняють міокардит.

Детермінанти того, які саме пацієнти схильні до розвитку CC3, які шляхи переважають, і чому уражаються виключно або здебільшого певні органи CCC у конкретних хворих, залишаються до кінця невідомими. На додачу, бракує патологоанатомічних досліджень для глибшого вивчення цього питання. Однак нещодавно внаслідок проведення 14 автопсій хворих на COVID-19 B.T. Bradley et al. (2020) встановили, що, хоча дифузне альвеолярне пошкодження було поширеним явищем, у п'яти випадках мали місце вогнищеві легеневі мікротромби, а в одному — лімфocитарний міокардит із вірусною РНК у тканині; мікротромби виявилися рідкісними в інших органах, крім легень, і ендотелії не був зафіксований.

СС-ускладнення на тлі коронавірусів

У контексті трьох нових CoV різноманітність проявів CC3 є ширшою, а частота набагато вища на тлі SARS-CoV-2 порівняно із SARS-CoV та MERS-CoV (Assiri et al., 2013; Alhogbani, 2016). За винятком SARS-CoV-2, систематичних досліджень, в яких би оцінювали поширеність та фактори ризику CC-ускладнень при SARS-CoV та MERS-CoV, бракує. Однак для трьох CoV є спільним той факт, що патології серця й АГ, фактори ризику розвитку CC3, як-то ожиріння та цукровий діабет, були визначені як чинники ризику зростання тяжкості CoV і смертності (Liu et al., 2020). За даними кількох епідеміологічних досліджень, спостерігався підвищений ступінь тяжкості COVID-19 у пацієнтів з основними факторами CC-ризиком або коморбідними захворюваннями.

Існує чотири ступеня проявів CC3 на тлі COVID-19 для проведення оцінки:

1. CC-події, насамперед викликані інфекцією SARS-CoV-2.
2. CC-ускладнення у пацієнтів із декомпенсацією раніше підтверджених CC3 під час COVID-19.
3. CC3, частота або ступінь тяжкості яких могли змінитися з різних причин під час спалахів COVID-19 за різних умов.
4. Неприятливі ефекти деяких препаратів із боку CCC, що використовують для лікування COVID-19.

Ураження міокарда: стресова кардіоміопатія, міокардит та коронарні синдроми

Найбільш ретельно вивченим ураженням CCC на тлі COVID-19 є гостре пошкодження міокарда, що визначається як підвищення специфічних кардіальних маркерів, переважно високочутливого серцевого тропоніну I (hs-TnI) та N-кінцевого натрійуретичного пептиду мозку (NT-proBNP). Зростання цих біомаркерів може бути пов'язане насамперед із кардіальним

навантаженням (особливо правого шлуночка) в умовах важкого пошкодження легень, респіраторного дистресу та подальшої легеневої гіпертензії, а також із безпосереднім ураженням міокарда, як у випадку ішемії міокарда або міокардиту.

У контексті гострого пошкодження міокарда подальші дослідження також стосувалися міокардиту. При вивченні даних ехокардіографії (ЕхоКГ) нерідко було виявлено знижену фракцію викиду лівого шлуночка за відсутності ІХС. Поширеність гострого пошкодження міокарда становить близько 20%, але у різних дослідженнях цей показник варіює (8–44%) (таблиця). Подібна частка пацієнтів також має підвищений рівень натрійуретичного пептиду в головному мозку.

Збільшення вмісту тропоніну, NT-proBNP та системних маркерів запалення (цитокінів, СРБ) зазвичай відбувається паралельно та пропорційно (Liu et al., 2020). Діагностика міокардиту в такій ситуації може бути складною. Необхідно враховувати кілька факторів:

- поріг збільшення серцевого біомаркера для визначення кардіального ураження нестійкий;
- дані електрокардіограми (ЕКГ) у багатьох дослідженнях відсутні, тому немає чіткої кореляції між клінічними проявами, відхиленнями лабораторних показників, змінами на ЕКГ та результатами коронарографії;
- часто відсутні дані систематичної магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, ендоміокардіальної біопсії та коронарографії для підтвердження діагнозу міокардиту.

G.G. Stefanini et al. (2020) аналізували 28 хворих на COVID-19 із діагнозом ІМ та стійкою елевацією сегмента ST (STEMI), в яких провели коронарографію. З них у 39,3% не було зареєстровано аномалій на ЕКГ. Водночас F.A. Choudry et al. (2020) порівняли дані 39 пацієнтів із COVID-19 та STEMI і 76 осіб

без COVID-19 зі STEMI. Автори виявили, що в жодного хворого на COVID-19 зі STEMI не було отримано нормальних результатів коронарографії, але відзначалося вище навантаження коронарних тромбів. Тому класифікація деяких випадків як STEMI, а не міокардиту в дослідженні G.G. Stefanini et al. (2020) може бути суперечливою.

Також слід підкреслити важливість диференціації STEMI типу 1 та 2. Адже хоча черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є обов'язковим при STEMI типу 1, воно може бути непотрібне у разі STEMI типу 2, особливо якщо пацієнти гемодинамічно стабільні. Серійні ЕКГ, рівні тропоніну та аналіз аномалій стінок лівого шлуночка важливі для розрізнення коронарного та некоронарного пошкодження міокарда. Необхідність інвазивної оцінки при ГКС високого ризику має відповідати чинним рекомендаціям незважаючи на наявність інфекції SARS-CoV-2. При цьому слід оцінювати ризики й переваги обстеження та забезпечувати адекватний індивідуальний захист для лікувальної бригади.

СН і кардіогенний шок

СН є вельми поширеним явищем у пацієнтів із SARS-CoV-2. Окрім гострого впливу на міокард, інфекція може також виступати декомпенсуючим фактором у хворих на хронічну СН. Застосування натрійуретичних пептидів, візуалізаційних досліджень та вивчення історії хвороби можуть допомогти у диференціальній діагностиці задишки та визначенні найкращої стратегії лікування (de Juan Baguda et al., 2020).

Кардіогенний шок трапляється рідко, хоча деяким пацієнтам на інтенсивній терапії можуть знадобитися вазопресори. Використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) має бути ретельно оцінене в контексті наявності медичних ресурсів. Як зазначають Y. Sandoval et al. (2020), некардіальні стани, такі як ТЕЛА, критичні стани та сепсис, а не первинні патології серця, ймовірно, є основною причиною ураження міокарда.

Як показано в таблиці, на тлі COVID-19 розвивається чимало CC-ускладнень. Що стосується кардіальних уражень, переважна частка клінічних проявів відповідає спектру, що охоплює гостре пошкодження міокарда, міокардит і стресову кардіоміопатію, що також може призводити до розвитку аритмій та СН / кардіогенного шоку в пацієнтів з/без раніше підтверджених CC3.

Слід зауважити, що COVID-19, безумовно, пов'язаний з ускладненнями з боку CCC, однак дослідження, проведені в різних країнах, показали різке зменшення кількості госпіталізацій із приводу гострих коронарних синдромів, для проведення ЧКВ, структурних втручань на серці та діагностичних процедур під час пандемії (Garcia et al., 2020; Solomon et al., 2020). Найімовірніше, це вказує на затримку діагностики та лікування CC3, а не різке зниження рівня захворюваності серед населення (Siripanthong et al., 2020).

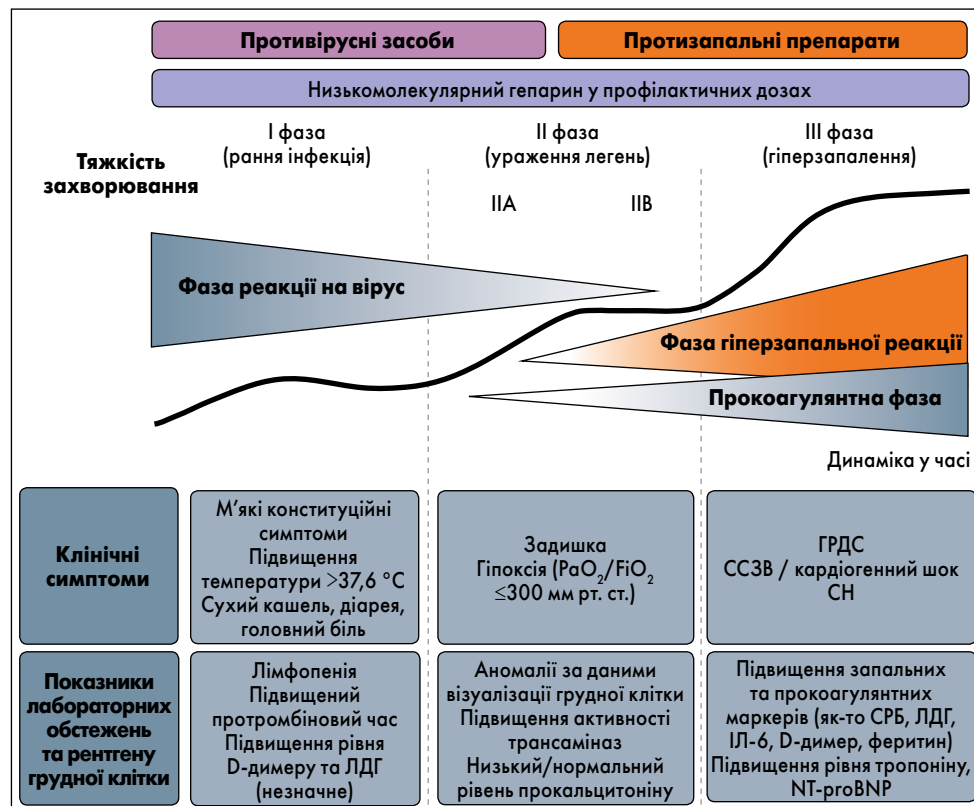


Рисунок. Клінічні фази COVID-19
Примітки: ІЛ – інтерлейкін, ЛДГ – лактатдегідрогеназа, NT-proBNP – N-кінцевий натрійуретичний пептид мозку, ССЗВ – синдром системної запальної відповіді.
Адаптовано за J.M. Pericas et al. (2020)

Тромботичні події

Що стосується тромботичних подій в інших органах, окрім серця, на тлі COVID-19 ТЕЛА, очевидно, є найчастішим проявом. Її було зафіксовано майже у половини тяжкохворих в серіях випадків (Cui et al., 2020). Тромбоз глибоких вен (ТГВ) також виявляється приблизно у чверті пацієнтів у критичному стані (Poissy et al., 2020).

Обидва ускладнення можуть також розвиватися у хворих, які отримують профілактичну антикоагулянтну терапію або раніше лікувалися антикоагулянтами із приводу наявних захворювань. Це вказує на дві основні проблеми, з якими клініцисти зазвичай стикаються при оцінці поширеності та ризику серйозних тромбоемболічних ускладнень в осіб із COVID-19. Перша стосується часу виникнення. Хоча ТЕЛА і ТГВ частіше виявляють на пізніх фазах COVID-19, вони можуть розвиватися і на ранніх фазах разом із підвищеною запальною реакцією. Другою проблемою є питання діагностики.

Значна частка пацієнтів із ТЕЛА та ТГВ є безсимптомними або мають неспецифічні клінічні прояви (Middeldorp

et al., 2020; Demelo-Rodriguez et al., 2020). Крім того, ці стани здебільшого діагностують у тяжкохворих, яким часто проводять ендотрахеальну інтубацію та призначають седативні засоби. На додаток, рівень D-димеру, фібриногену та інших маркерів згортання крові, що свідчать про тромбоемболічні ускладнення, зазвичай підвищений в осіб із COVID-19, що ускладнює встановлення порогового значення, яке би вказувало на необхідні додаткові тестування у безсимптомних пацієнтів. Отже, потрібні високий клінічний контроль та майже систематичне візуалізаційне дослідження у хворих групи ризику, інакше тромбоемболічні ускладнення можна вчасно не діагностувати.

Вплив на трансплантацію серця

Пандемія спричинила значне скорочення донорства та трансплантації органів, що, ймовірно, вплинуло на зростання ризику смерті серед тих, хто потребує оперативного втручання (Dominguez-Gil et al., 2020).

Вплив інфекції SARS-CoV-2 на пацієнтів із трансплантацією серця

ще слід встановити, але попередні дані свідчать про високу ймовірність летальних наслідків (Latif et al., 2020). Хоча у даній популяції хворих існує нагальна потреба у додаткових даних, Міжнародне товариство трансплантації серця та легень (ISHLT) створило експертний комітет із метою надання рекомендацій щодо догляду за реципієнтами серцевого трансплантата в контексті SARS-CoV-2 (Aslam, 2020).

Фактори ризику розвитку СС-погій при COVID-19: вплив на прогноз

Показано, що пошкодження міокарда є основним прогностичним фактором смерті при COVID-19 (Shi et al., 2020). Точне визначення міокардального ураження покращує прогнозування клінічних наслідків для пацієнтів із COVID-19 (Lorente-Ros et al., 2020; Mishra et al., 2020). На жаль, досліджень з оцінки факторів ризику розвитку СС-ускладнень у контексті COVID-19, а також пов'язаних із ними прогностичних чинників, бракує. Основні причини включають нечітке визначення кардального ушкодження та відсутність багатофакторного

аналізу для оцінки чинників ризику. Однак доступні дані кількох досліджень із цінними, хоча й попередніми висновками. Так, S. Shi et al. (2020) повідомили про патологію серця в 19,7% осіб із COVID-19. Порівняно з пацієнтами без кардального ураження вони були старшого віку та мали значно вищі показники АГ, рентгенологічні ознаки запальної інфільтрації легеневої тканини, а також більший вміст лейкоцитів, СРБ, прокальцитоніну, міокардальної креатинінкінази, міогемоглобіну, hs-TnI, NT-proBNP, аспартатамінотрансферази та креатиніну.

L. Li et al. (2020) ретроспективно дослідили характеристики та фактори ризику пошкодження міокарда у 41,5% із 82 хворих когорти. Багатофакторний аналіз показав, що вік >70 років, СРБ >100 мг/л, лактатдегідрогеназа >300 Од./л та молочна кислота >3 ммоль/л були незалежними чинниками ризику міокардального ураження. Ferrante et al. (2020) вивчили дані 332 осіб із підтвердженням COVID-19, з яких 37% мали пошкодження міокарда, визначене як hs-TnI >20 нг/л на момент госпіталізації.

Таблиця. Клінічні прояви/ускладнення, пов'язані з ССС на тлі COVID-19				
Тип	Ускладнення	Прояви	Поширеність	Посилання
Серцеві	ГКС	Біль за грудиною, підвищений рівень тропоніну, відхилення сегмента ST / зубця T ± аномалії на ЕхоКГ	Даних щодо поширеності ГІМ серед пацієнтів із COVID-19 немає; в 11 із 83 хворих, які перенесли первинне ЧКВ у медичному центрі з 26 лютого по 10 травня 2020 р., було підтверджено інфекцію SARS-CoV-2. Повідомлялося про три випадки дисекції коронарної артерії та один – коронарного тромбозу	Stefanini et al. (2020), Choudry et al. (2020), Gill et al. (2020), Bennett et al. (2020), Ueki et al. (2020), Bangalore et al. (2020), Popovic et al. (2020), Courand et al. (2020), Kumar et al. (2020), Seif et al. (2020), Dominguez-Erquicia et al. (2020), Soltani, Mansour (2020)
	Гостре ураження міокарда	Підвищення рівня серцевих біомаркерів	8-44%	Madjid et al. (2020), Lippi et al. (2020), Hendren et al. (2020), Shi et al. (2020), Guo et al. (2020), Fried et al. (2020), Yang et al. (2020), Zhou et al. (2020), Chen et al. (2020)
	Міокардит	Підвищення рівня серцевих біомаркерів, нормальна або знижена фракція викиду, набряк на МРТ, позитивний результат біопсії, нормальна коронарографія	Поширеність невідома. Доступні повідомлення про поодинокі випадки	Lindner et al. (2020), Xu et al. (2020), Inciardi et al. (2020), Hu et al. (2020), Sala et al. (2020)
	Стрес-індукована кардіоміопатія	Транзиторна дисфункція лівого шлуночка, нові аномалії на ЕКГ, підвищення рівня серцевих біомаркерів	Відсутні дані щодо поширеності стрес-індукованої кардіоміопатії серед пацієнтів із COVID-19. В одному дослідженні було показано, що загальна захворюваність значно зросла порівняно з періодом до COVID-19 (частка захворюваності – 7,8%)	Bangalore et al. (2020), Jabri et al. (2020), Tsao et al. (2020), Pasqualetto et al. (2020), Minhas et al. (2020)
	Аритмії	Передсердні аритмії, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків або повна серцева блокада	5,8-60%	Si et al. (2020), Wang (2020), Guo et al. (2020), Du et al. (2020), Liu et al. (2020), Lazzerini et al. (2020), Bhatla et al. (2020)
	СН	Гостра або хронічна декомпенсована СН із систолічною дисфункцією міокарда	4,1-40%	Shi et al. (2020), Zhou et al. (2020), Ruan et al. (2020), Chen et al. (2020)
	Перикардальний випіт	Результати ЕхоКГ та КТ ± тампонада серця	Повідомлення про випадкові знахідки на КТ грудної клітки (4%) та зареєстровано поодинокі випадки	Gill et al. (2020), Inciardi et al. (2020), Salehi et al. (2020), Allam et al. (2020), Purohit et al. (2020), Fox et al. (2020), Derveni et al. (2020), Asif et al. (2020), Farina et al. (2020), Dabbagh et al. (2020)
	Хвороба Кавасаки	Синдром мультисистемного запалення (шлунково-кишкові симптоми, генералізований біль у кінцівках ± перехідні аномалії коронарних артерій, знижена фракція викиду та регургітація крові через клапан у зворотний бік), лихоманка, екзантема, кон'юнктивіт, лімфаденопатія	Даних про поширеність немає, хоча в обсерваційних дослідженнях було показано, що захворюваність після спалаху COVID-19 значно зросла. Доступна серія випадків (переважно у педіатричній популяції)	Shaigany et al. (2020), Sokolovsky et al. (2020), Verdoni et al. (2020), Ramcharan et al. (2020), Chiotos et al. (2020), Grimaud et al. (2020)
	Кардіогенний шок	Гіпотонія, що потребує застосування вазоактивних препаратів, гіперфузія тканин, варіабельна фракція викиду	7,9-17%	Wang (2020), Chen et al. (2020), Tavazzi et al. (2020)
	Раптова зупинка серця		Даних про поширеність немає. В італійському дослідженні було виявлене збільшення на 52% випадків позалікарняної зупинки серця під час спалаху COVID-19 порівняно з аналогічним періодом за попередній рік. Повідомлення про поодинокі випадки	Baldi et al. (2020)
Судинні	ТЕЛА	Діагностують за допомогою КТ-ангіографії грудної клітки	10-50% (вище у пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії)	Klok et al. (2020), Middeldorp et al. (2020)
	ТГВ	Діагностують за допомогою УЗД	4-25% (вище у пацієнтів відділення реанімації та інтенсивної терапії)	Cui et al. (2020), Demelo-Rodriguez et al. (2020)
	Інсульт	Діагностують за допомогою КТ чи МРТ мозку	3,3-40%	Rothstein et al. (2020), Kremer et al. (2020), Chougar et al. (2020)

Початок на стор. 49

Усім хворим було проведено КТ грудної клітки; діаметр легеневої артерії та показник індексації коронарного кальцію порівнювали між пацієнтами з/без ураження міокарда. Діаметр легеневої артерії був більшим в осіб із пошкодженням міокарда і незалежно асоціювався з підвищеним ризиком його розвитку. Крім того, показник індексації коронарного кальцію виявився нижчим у пацієнтів із міокардіальним ураженням, для котрих він не був незалежним фактором ризику.

Щодо того, як вихідні ССЗ впливають на тяжкість COVID-19, слід зазначити, що така кореляція, ймовірно, частково пов'язана з віком та типом супутніх захворювань. До того ж після низки суперечливих повідомлень накопичені на сьогодні дані свідчать про те, що блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) — не асоційовані з більшою ймовірністю ураження SARS-CoV-2 або вищим ступенем тяжкості чи ризику смерті у хворих на COVID-19 (Carrusio, Siani, 2020). Крім того, D. Lopez-Otero et al. (2020) виявили, що лікування інгібіторами АПФ / БРА (комбіноване та монотерапія) не впливало на СН або серйозні СС-події у 965 пацієнтів із COVID-19. Також у рекомендаціях низки міжнародних товариств, зокрема ESC, було зазначено про недоцільність припинення лікування інгібіторами АПФ / БРА під час пандемії COVID-19 (De Simone, 2020).

Попередні дані вказують на те, що генетичний поліморфізм у гені ACE2 може спричинити кардіальне ураження, зокрема звуження судин, запалення, окислення та фіброз (Lipri et al., 2020). Генетико-епігенетичні взаємодії у контексті COVID-19 є перспективним напрямом досліджень, що заслуговує на увагу та може допомогти краще висвітлити ключові аспекти взаємозв'язку SARS-CoV-2 та ССС.

Лікування СС-ускладнень COVID-19

Фахівці у галузі охорони здоров'я, наукові товариства та експерти по всьому світу надали значну кількість рекомендацій щодо боротьби із COVID-19 від початку пандемії. Тож на сьогодні доступно чимало настанов стосовно оцінки ризику, діагностики, профілактики та лікування ускладнень ССЗ на тлі COVID-19, а також з адаптації систем та служб охорони здоров'я під час спалаху інфекції, зокрема проведення клінічних випробувань (Cosyns et al., 2020; George et al., 2020; Marchandot et al., 2020). У світлі нещодавно отриманих даних, що свідчать про стійкість симптомів, порушення роботи серця та зниження якості життя у значної частки хворих через кілька тижнів після гострої фази COVID-19, видається розумним вести нагляд за пацієнтами щонайменше шість місяців (Puntmann et al., 2020; Lindner et al., 2020; Knight et al., 2020).

Далі наведені ключові рекомендації щодо лікування СС-ускладнень у пацієнтів із COVID-19.

Рекомендації щодо лікування СС-ускладнень у хворих на COVID-19

Профілактика

З огляду на те, що у пацієнтів із підтвердженими ССЗ підвищений ризик розвитку тяжких форм COVID-19 та смерті, уникнення інфікування має найбільший пріоритет. Отже, як хворі, так і медичний персонал у лікувальних закладах мають дотримуватися рекомендацій на локальному рівні. Оптимізація вторинної профілактики СС-ускладнень у пацієнтів з основним ССЗ та SARS-CoV-2 є дуже важливою.

Антитромбоцитарна терапія. Системне профілактичне лікування у пацієнтів, які не отримували антитромбоцитарного лікування до інфікування SARS-CoV-2, не рекомендоване. Одночасне приймання певних антиагрегантів та противірусних препаратів протипоказане (наприклад, дарунавіру/кобіцистату та клопідогрелю або тікагрелору). У разі наявності клінічних показань до антитромбоцитарної терапії доцільно застосовувати прасугрел, оскільки він має нижчий профіль медикаментозної взаємодії.

Антикоагулянтна терапія. Низькомолекулярний гепарин рекомендований у профілактичних дозах для госпіталізованих хворих на COVID-19. Варто розглянути можливість розширеної профілактики у пацієнтів із високими маркерами запалення (як-то D-димер×6). Систематичне припинення застосування антикоагулянтів у амбулаторних умовах не рекомендоване. Необхідно звернути увагу на потенційно серйозні фармакологічні взаємодії між деякими антикоагулянтами (наприклад, ривароксабаном, дабігратаном, апіксабаном тощо) та деякими противірусними засобами (як-от лопінавір/ритонавір, дарунавір/ритонавір).

Діагностика

Систематичну оцінку показника hs-TnI рекомендовано проводити не у всіх пацієнтів, а лише з обґрунтованою підозрою на кардіальне ураження (тобто в осіб із підтвердженими супутніми захворюваннями, потенційними клінічними проявами або аномаліями на ЕКГ). Серед серцевих біомаркерів hs-TnI має переваги для виявлення кардіального пошкодження та стратифікації прогнозу. Систематичне застосування NT-proBNP у пацієнтів без СН або симптомів СН не рекомендоване.

Необхідно систематично оцінювати рівень D-димеру, оскільки він може слугувати маркером для виявлення безсимптомної ТЕЛА/ТГВ і корелювати із прогнозом. ЕКГ слід проводити у пацієнтів із симптомами, що вказують на порушення роботи серця, підвищеним умістом тропоніну та підозрою на ТЕЛА, а також хворих, які отримують противірусні препарати з потенційним аритмогенним ефектом. В осіб із підозрою на гостре кардіальне ураження потрібно провести трансторакальну ЕхоКГ.

Визначення кардіальних автоантитіл у пацієнтів із міокардитом та антифосфоліпідних антитіл в осіб із тромботичними ускладненнями може бути корисним, але їх слід ретельно вивчати після виходу COVID-19 із гострої фази.

Завершити діагностику міокардиту можна за допомогою МРТ серця. Проведення коронарографії показане при STEMI, а також її слід враховувати при ІМ без елевачії сегмента ST (non-STEMI) високого ризику. Біопсію серця можна розглянути у пацієнтів із шлуночковою дисфункцією та гемодинамічною нестабільністю.

Лікування

Терапія інгібіторами РААС. Застосування інгібіторів АПФ та БРА не слід припиняти. Немає доказів, що підтвердили б їх використання як превентивне лікування для зниження ризику ураження або тяжкості SARS-CoV-2.

Противірусне лікування. Чітких доказів ефективності противірусних засобів для лікування СС-ускладнень бракує. Перед призначенням слід враховувати та контролювати можливі побічні явища із боку ССС, пов'язані з даними препаратами.

Протизапальна терапія. Даних стосовно впливу на СС-ускладнення на тлі COVID-19 бракує.

ЧКВ. Ця процедура має бути пріоритетною в осіб зі STEMI типу 1 та COVID-19. Що стосується інших ГКС, у пацієнтів із мінімальним або незначним ураженням легень рішення має приймати кардіологічна бригада. У хворих із супутніми значущими факторами ризику або помірним/тяжким ураженням легень при COVID-19 слід віддавати перевагу ЧКВ. Консервативне лікування варто проводити у разі підозри STEMI типу 2 або міокардиту і відсутності гемодинамічної нестабільності.

Запобіжні заходи у медичних установах

Заходи щодо запобігання інфікуванню у лікарнях передбачають використання засобів індивідуального захисту всіма медичними працівниками, зокрема членами реанімаційної бригади під час зупинки серця. Слід розглянути можливість застосування автоматичних пристроїв для серцево-легеневої реанімації хворого з метою мінімізації контакту. Ендотрахеальну інтубацію та компресійне стиснення грудної клітки необхідно проводити тоді, коли медичний персонал повністю екіпірований спеціальними засобами індивідуального захисту для проведення безпечних маніпуляцій.

У лабораторіях катетеризації та електрофізіології вкрай важливо прийняти суворі заходи профілактики під час пандемії. Будь-яка неургентна/ургентна процедура потребує ретельної оцінки та систематичного скринінгу з використанням запобіжних заходів перед інвазивними втручаннями. Слід розглянути можливість забезпечення операційними з негативним тиском із комплексним відповідним захистом медичних працівників за наявності у хворого підозрюваної чи підтвердженої інфекції COVID-19.

Якщо це клінічно можливо, рекомендовано витримати паузу в 30 хв після ендотрахеальної інтубації пацієнта для входу в операційну (для медичного персоналу, що не бере участі у процедурі із забезпечення прохідності дихальних шляхів). Необхідно створити «зелений коридор» для безпечного

переміщення хворого з операційної до палати інтенсивної терапії. Застосування респіратору із класом захисту FFP3 (плюс хірургічна маска поверх нього) та пластикової маски з налобною лупою є розумним запобіжним варіантом для усіх медичних працівників операційної замість традиційних хірургічних окулярів, щоб уникнути перехресного інфікування та внутрішньолікарняної передачі вірусу. У пацієнтів із COVID-19 не рекомендоване застосування інсуфляції вуглекислого газу, зазвичай використовуваної при операціях на відкритому серці, щоб уникнути аерозолізації.

Доцільно розглянути можливість використання телемедицини для надання медичної допомоги з метою зниження ризику перехресного інфікування, спричиненого тісним контактом. Спостереження за виписаними пацієнтами із COVID-19 та СС-ускладненнями передбачає періодичні візити до лікаря кожні 1-3 місяці протягом принаймні шести місяців із моніторингом ЕКГ. ЕхоКГ проводять за клінічними показаннями. Частоту відвідувань та додаткові обстеження слід адаптувати до клінічної ситуації хворого. Для подальших консультацій варто розглянути можливість застосування телемедицини.

У межах кардіологічної реабілітації потрібно сконцентрувати зусилля на основних складових, як-то контроль способу життя та психосоціальна підтримка, з індивідуальним підходом. Особисті зустрічі слід замінити на віддалену оцінку фахівцем та дистанційне медичне консультування (за допомогою телефону, текстових повідомлень, електронних листів, відеозв'язку та веб-додатків). Для COVID-19-позитивних пацієнтів варто відкласти реабілітаційну програму вправ та оцінювати можливість відновлення індивідуально.

Висновки

Три людські CoV, що виникли протягом останніх двох десятиліть (SARS-CoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2), становлять серйозний ризик для світового здоров'я. Окрім того, що CoV найбільшою мірою уражають легені, нерідко вони призводять до розвитку індукованої гіперзапальною відповіддю поліорганної недостатності. Частими ускладненнями коронавірусів є також серцево-судинні. SARS-CoV-2 має більшу схильність до розвитку ССЗ і здатний спричиняти ураження серця, тромбоемболічні події та різні СС-події.

Порушення функціонування ССС на тлі COVID-19, особливо пошкодження міокарда та ТЕЛА, пов'язане з гіршим прогнозом. Нині, на жаль, доступно небагато даних про фактори ризику розвитку СС-ускладнень у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. Необхідні подальші дослідження для поглиблення знань у галузі патофізіології, а також щодо факторів ризику, прогнозу та лікування ССЗ в осіб із COVID-19.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.oxfordmedicine.com

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ¹

більш ніж
у 112 країнах світу²



ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ^{3,4}

Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія®⁵. **Склад:** 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикоксибу. **Характеристика.** Аркоксія® - це нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діапазону доз. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарат Аркоксія® протипоказаний: при гіперчутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишковій кровотечі; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Аркоксія® застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто: $\geq 1/10$, часто: $\geq 1/100$, $< 1/100$): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовидного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аритмія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея/дискомфорт в ділянці епігастрії, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, екхімоз, астения/втома, гриппоподібні симптоми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикоксиб. Еторикоксиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильної артеріальної гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (а саме, анафілаксію і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовують еторикоксиб. Препарат Аркоксія® в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

† - зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp.

1. Мається на увазі доведена протибольова ефективність при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подагричному артриті та анкілозуючому спондиліті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)⁵. 2. Внутрішні дані компанії MSD. 3. А.Е. Каратеев, Эторикоксиб — новый селективный ингибитор циклооксигеназы-2, Современная ревматология №2, 2009. 4. Адаптовано из Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аркоксія®, UA/10704/01/01-04.

Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся за адресою medinfo@merck.com. Зателефонувати: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: medinfo@merck.com. © 2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-CXB-00012. Матеріал затверджений для друку: вересень 2020. Матеріал дійсний до: вересень 2022.



Довіра до препаратів КРКА – це довіра
до європейських інновацій та високої якості

КО-ПРЕНЕСА

периндоприл та індапамід

2/0,625; 4/1,25; 8/2,5

КО-АМЛЕССА

периндоприл, амлодипін та індапамід

4/1,25/5; 4/1,25/10; 8/2,5/5; 8/2,5/10



ПРЕНЕСА

периндоприл 4мг та 8мг



АМЛЕССА

периндоприл та амлодипін

4/5; 4/10; 8/5; 8/10

Пренеса. Склад. Діюча речовина: периндоприл терт-бутиламін; 1 таблетка містить 2 мг або 4 мг периндоприлу у вигляді солі терт-бутиламіну № 30. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Пренеса в упаковках № 30, 3 блістери по 10 таблеток. Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Клінічні характеристики. Показання.** Артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність, запобігання виникненню повторного інсульту в пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями. Для попередження серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із документально підтвердженою стабільною ІХС. Тривале лікування знижує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Фармакологічні властивості.** Периндоприл знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск. **Побічні реакції.** Запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, кашель, задишка, біль у животі, запор, діарея, спотворення смаку (дисгевзія), головний біль, запаморочення, вертиго, парестезія, порушення зору, шум у вухах, пальпітація, тахікардія, риніт, гіпоглікемія, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані; кропив'янка, гіпергідроз, м'язові судоми, артралгія, міалгія, гіпертермія.

Ко-Пренеса. Ко-Пренеса в упаковках № 30, 3 блістери по 10 таблеток. **Склад.** Діючі речовини: периндоприл терт-бутиламін, індапамід; 1 таблетка містить 2 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 0,625 мг індапаміду, або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду № 30. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Периндоприл і діуретики. Код АТХ C09B A04. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Ко-Пренеса – це комбінація периндоприлу терт-бутиламінової солі, інгібітора АПФ та індапаміду, сульфонамідного діуретика. Його фармакологічна дія зумовлена властивостями кожного компонента (периндоприлу та індапаміду) та їхнім адитивним синергізмом. Характеристика антигіпертензивної дії, пов'язана із препаратом Ко-Пренеса: антигіпертензивний ефект на діастолічний та систолічний артеріальний тиск. **Побічні реакції.** Тромбоцитопенія, лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, головний біль, вертиго, запаморочення, парестезія, сплутаність свідомості, порушення зору, шум у вухах, ортостатична або артеріальна гіпотензія, задишка, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, епігастральний біль, блювання, диспепсія, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизової оболонки, язика, голосової щілини, гортані, кропив'янка. Реакції підвищеної чутливості, головним чином дерматологічні, у пацієнтів зі схильністю до цього. Синдром Стивенса–Джонсона, м'язові судоми, імпотенція, астения, надмірне потовиділення, підвищення рівня кальцію у плазмі.

Амлесса. Склад. Діючі речовини: 1 таблетка містить 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату) або 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 3,34 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату), або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,935 мг амлодипіну бесилату), або 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну (що відповідає 6,68 мг периндоприлу) та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,870 мг амлодипіну бесилату). **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію. Код АТХ C09B B04. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування АГ та/або ішемічної хвороби серця (якщо є необхідність у лікуванні периндоприлом та амлодипіном). **Побічні реакції.** Лейкопенія/нейтропенія, агранулоцитоз або панцитопенія, тромбоцитопенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, алергічна реакція (кропив'янка), гіперглікемія, збільшення/зменшення маси тіла, безсоння, зміни настрою, припливи крові, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею ефекти), інсульт, можливо, внаслідок вираженої гіпотензії у хворих групи високого ризику, васкуліт, задишка, риніт, кашель, бронхоспазм, біль за грудиною, еозинофільна пневмонія, гіперплазія ясен, диспепсія, зміна ритму дефекації, колючу шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, синдром Стивенса–Джонсона.

Ко-Амлесса, таблетки. **Склад.** Діючі речовини: периндоприл терт-бутиламін, індапамід, амлодипін. **Фармакологічна група.** Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл, індапамід та амлодипін. Код АТХ C09B X01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування АГ у пацієнтів, які потребують терапії периндоприлом, індапамідом і амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. **Побічні реакції.** Найбільш часті несприятливі явища, що спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, сонливість, порушення зору, дзвін у вухах, пальпітація, припливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту, втома; припливи; кашель; біль в абдомінальній ділянці; судоми в м'язах: периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; набряк щиколоток: амлодипін – часто; артралгія: периндоприл – нечасто, амлодипін – нечасто; міалгія: периндоприл – нечасто, амлодипін – нечасто; біль у спині: амлодипін – нечасто.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Виробник: КРКА, д. д., Ново место, Словенія/KRKA, d. d. Адреса: Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

За додатковою інформацією звертайтеся: ТОВ «КРКА Україна», м. Київ, вул. Старонаводницька, 13



С.М. Коваль, д. мед. н., професор, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Оптимізація антигіпертензивної терапії: ефективно, тому що зручно

Артеріальна гіпертензія (АГ) не тільки належить до найчастіших серцево-судинних захворювань, але також є одним з основних незалежних факторів ризику розвитку кардіоваскулярних подій. Незважаючи на епідемічний характер поширення, АГ діагностують у переважній більшості випадків занадто пізно – лише тоді, коли у хворих вже відбулася стабілізація артеріального тиску (АТ) на високих рівнях, сформувалися субклінічні ураження органів-мішеней, безпосередні ускладнення з боку судин, серця і нирок та вже підтверджено наявність супутньої патології.

У зв'язку з пізнім виявленням АГ, більшість хворих не отримують своєчасну антигіпертензивну терапію [1, 5]. Значним додатковим фактором, який зумовлює прискорений розвиток і прогресування АГ та її ускладнень, є те, що АГ здебільшого перебігає на тлі поширених метаболічних порушень, як-от абдомінальне ожиріння (АО), дисліпідемія, предіабет та цукровий діабет 2-го типу [1, 6].

Асоціація АГ із метаболічними порушеннями, особливо АО, значно ускладнює лікування хворих [10]. Такі пацієнти зазвичай потребують використання комбінації антигіпертензивних препаратів. При цьому значній частці хворих недостатньо лише двокомпонентної терапії для досягнення цільових рівнів АТ, а отже, слід розглядати поєднане застосування трьох антигіпертензивних засобів.

Необхідність проведення комбінованої антигіпертензивної терапії у більшості пацієнтів з АГ є одним з основних положень рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з гіпертензії (ESH) [6]. Окрім того, у вказаних настановах підкреслено, що перевагу треба віддавати фіксованим комбінаціям антигіпертензивних препаратів.

До найбільш раціональних схем комбінованої антигіпертензивної терапії для хворих на АГ із метаболічними порушеннями можна віднести фіксоване поєднання трьох ліків із різним механізмом дії: інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) периндоприлу, тiazидоподібного діуретика (ТПД) індапаміду та антагоніста кальцію (АК) амлодипіну [4, 6].

Окремо доцільно зупинитися на питанні вибору діуретика для хворих на АГ із метаболічними порушеннями. Оптимальним компонентом для комбінованої терапії у таких пацієнтів є тiazидоподібний діуретик індапамід, оскільки він довів свою метаболічну нейтральність, тобто відсутність впливу на основні метаболічні параметри, такі як глікемічний та ліпідний профіль. Дуже важливим є також те, що у численних дослідженнях індапамід, окрім виразної антигіпертензивної дії, продемонстрував позитивний ефект на прогноз у хворих (HYVET, PROGRESS, ADVANCE) [7, 8]. Саме тому до вищевказаної фіксованої трикомпонентної комбінації був включений індапамід.

Варто відзначити, що ефективність даної комбінації при неконтрольованій АГ вже було встановлено у достатньо великій кількості досліджень [6, 12]. Серед них на увагу заслуговує міжнародне клінічне випробування PRECIOUS, в якому, зокрема, було доведено високу ефективність фіксованої трикомпонентної комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну (препарату **Ко-Амлесса** компанії «КРКА») у лікуванні хворих на неконтрольовану АГ [9]. Однак ефективність і безпека вказаної фіксованої комбінації препаратів, а також її переваги порівняно з нефіксованим поєднанням аналогічних молекул при довготривалому застосуванні у різних категорій хворих на АГ, особливо за наявності супутнього ожиріння, потребують подальшого вивчення.

У зв'язку з цим мною та колегами було проведено 12-місячне дослідження ефективності й профілю безпеки фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду та амлодипіну в лікуванні неконтрольованої АГ 2-3-го ст. у 75 осіб віком 48-66 років, що страждали на АО І-ІІ ст. Хворі були розподілені на дві групи:

- перша група отримувала нефіксовану комбінацію периндоприлу (препарату Пренеса® компанії «КРКА»), індапаміду (препарату компанії «Хемофарм») та амлодипіну (препарату Амлодипін компанії «КРКА»);
- друга група отримувала фіксовану комбінацію тих самих молекул (препарат Ко-Амлесса компанії «КРКА»).

Нефіксовану комбінацію ліків (в окремих таблетованих формах) призначали з урахуванням рівнів АТ вранці натще один раз на день у добових дозах: периндоприл – 4-8 мг, індапамід – 1,25-2,5 мг та амлодипін – 5-10 мг. Препарат Ко-Амлесса застосовували з урахуванням АТ одноразово вранці натще у добових дозах периндоприлу/індапаміду/амлодипіну: 4/1,25/5 мг; 4/1,25/10 мг; 8/2,5/5 мг; 8/2,5/10 мг. У разі недостатнього клінічного ефекту протягом перших 2-3 тижнів дози вказаних лікарських засобів поступово підвищували до оптимальних або максимальних. За цільові рівні АТ приймали систолічний (САТ) / діастолічний тиск (ДАТ) <140/90 мм рт. ст. Також усі

хворі отримували аторвастатин (препарат Аторис® компанії «КРКА») у добовій дозі 20 мг як гіполіпідемічний препарат. Вказану терапію проводили на тлі впровадження рекомендацій щодо корекції способу життя.

На додаток, усім пацієнтам виконували загальноклінічні лабораторні та інструментальні обстеження [4, 6]. Дослідження проводили до початку лікування та через 3, 6, 9 і 12 місяців. Отримані дані 3-, 6- та 9-місячних етапів цього випробування висвітлені у попередніх публікаціях [2, 3, 11]. У цій статті у стислому вигляді наведені основні фінальні результати дослідження (через 12 місяців спостереження).

Внаслідок 12-місячного дослідження встановлено достовірно вищу частоту досягнення цільових рівнів АТ у хворих, які отримували фіксовану комбінацію наведених молекул порівняно з нефіксованою ($p < 0,05$). Виявлена вища ефективність фіксованого поєднання препаратів асоціювалася також із достовірно вищою ($p < 0,05$) прихильністю хворих до терапії (рис. 1). Підтвердженням переваг фіксованої комбінації вказаних ліків над нефіксованою була динаміка показників добового моніторингування АТ на тлі 12-місячного лікування. Так, фіксована комбінація периндоприлу/індапаміду/амлодипіну (препарату Ко-Амлесса) суттєвіше знижувала середньодобовий і середньоденний ДАТ (ДДАТ), середньонічний САТ і ДАТ (НСАТ і НДАТ), а також середньодобову варіабельність САТ і ДАТ (рис. 2).

Аналіз результатів дослідження показав, що фіксована комбінація давала змогу досягати цільових показників АТ на значно нижчих дозах препаратів, ніж нефіксована.

Висока ефективність фіксованої комбінації периндоприлу/індапаміду/амлодипіну та прихильність до такої терапії у хворих на неконтрольовану АГ з АО, а також її переваги над нефіксованим поєднанням медикаментів згідно з цими показниками реєструвалися за відсутності негативних метаболічних змін із боку ліпідного й вуглеводного обмінів, сприятливої переносимості й низької частоти побічних ефектів, яка не перевищувала 2% та не потребувала відміни лікування.

Основні результати проведеного дослідження переконливо свідчать про високу антигіпертензивну ефективність та прийнятний профіль безпеки фіксованої комбінації іАПФ, ТПД та АК у пацієнтів із неконтрольованою АГ та АО при її тривалому застосуванні протягом року, а також достовірні переваги над нефіксованим поєднанням аналогічних молекул.

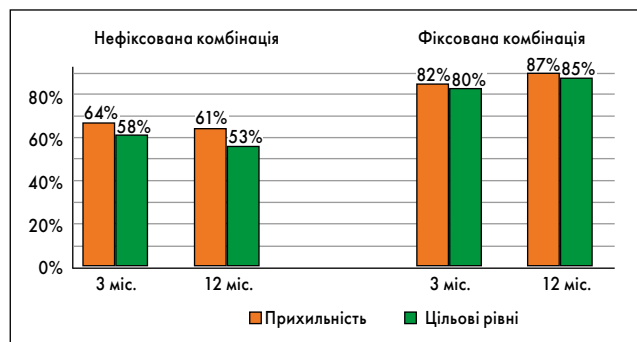


Рис. 1. Прихильність до лікування і частота досягнення цільових рівнів АТ через 12 місяців у пацієнтів, які отримували нефіксовану та фіксовану комбінацію молекул (препарат Ко-Амлесса)

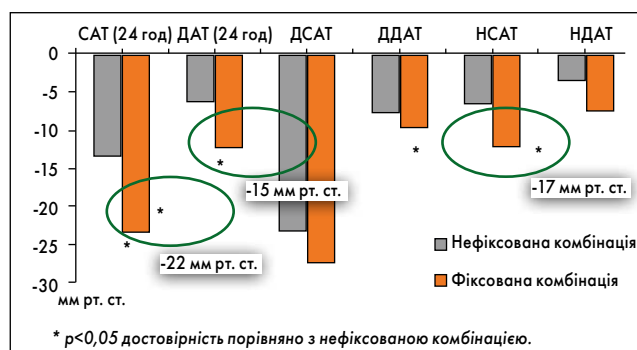


Рис. 2. Динаміка показників добового моніторингування АТ у хворих на АГ з АО: ефективний контроль АТ упродовж 24 год через 12 місяців лікування препаратом Ко-Амлесса



С.М. Коваль

Таким чином, використання фіксованої комбінації периндоприлу (у вигляді терт-бутиламінової солі), індапаміду та амлодипіну – препарату Ко-Амлесса компанії «КРКА», є одним із важливих шляхів доцільної оптимізації антигіпертензивної терапії у когорті хворих на АГ із поширеними метаболічними порушеннями. Оптимізація лікування за допомогою вказаної стратегії сприятиме кращому комплаєнсу та високій прихильності до терапії.

Підсумовуючи вищевказане, можна дійти таких висновків:

- Оптимізація терапії потрібна більшості пацієнтів, які приймають препарати у різних таблетованих формах.
- Рекомендоване застосування метаболічно нейтральних комбінацій препаратів для лікування осіб з АГ і метаболічними порушеннями.
- Лікування фіксованою комбінацією молекул в одній таблетці – препаратом Ко-Амлесса – **ефективно, тому що зручно.**

Література

- Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня // Посібник. – Київ, 2019. – 223 с.
- Коваль С.М., Старченко Т.Г., Пенькова М.Ю., Мисниченко О.В., Юшко К.О., Литвінова О.М. Клінічна ефективність фіксованої комбінації периндоприлу, індапаміду й амлодипіну у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Результати 12-тижневого спостереження // Артеріальна гіпертензія. – 2017. – 5 (55). – С. 39-45; doi: 10.22141/2224-1485.5.55.2017.115338.
- Коваль С.М., Старченко Т.Г., Снігурська І.О., Мисниченко О.В., Пенькова М.Ю., Юшко К.О., Конькова В.С., Литвінова О.М., Литвінов В.С. Трикомпонентна комбінована антигіпертензивна терапія у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням. Дані 9-місячного спостереження // Артеріальна гіпертензія. – 2019. – 5-6 (67-68). – С. 19-29; doi: 10.22141/2224-1485.5-6.66-67.2019.18604.
- Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сиренка, О.С. Сичова, 4-те вид., переробл. і доповн. – К.: МОРІОН, 2020. – 240 с.
- Сиренко Ю.М. Про нові європейські рекомендації з артеріальної гіпертензії після їх першої презентації (коментар) // Артеріальна гіпертензія. – 2018. – 3 (59). – С. 19-22.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension European Heart Journal. – 2018. – 39. – P. 3021-3104; doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Farsang C. Effects of a fixed combination of perindopril/indapamide in hypertensive patients with dyslipidemia; <http://www.cardiotimes.com/2013/01/23/effects-of-a-fixed-combination-of-perindoprilindapamide-in-hypertensive-patients-with-dyslipidemia/#> (1.7.2015)
- Farsang C. Efficacy and tolerability of fixed-dose combination of perindopril/indapamide in type 2 diabetes mellitus: PICASSO trial // Adv Ther. – 2014. – 31 (3). – P. 333-344.
- Gaciong Z. et al. The Efficacy and Safety of Single-Pill Combination of Perindopril/Amlodipine and Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Newly Diagnosed and Uncontrolled Hypertension. Available from: <https://www.krka.biz/en/for-professional-public/kmf/prescription-pharmaceuticals/cardiovascular-diseases/precious-press/#>.
- Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease / Edited by George L. Bakris, Matthew J. Sorrentino. – 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier (2018). – 497 p.; doi: 10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6.
- Koval S.M., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Penkova M. Yu., Mysnychenko O.V., Yushko K.O., Lytvynova O.M., Vysotska O., Berezina A.E. Efficacy of fixed dose of triple combination of perindopril-indapamide-amlodipine in obese patients with moderate-to-severe arterial hypertension: an open-label 6-month study // Biomedical Research and Therapy. – 2019. – Vol. 6, № 11. – P. 3501-3512; doi: 10.15419/bmrat.v6i11.578 Published on: 2019-11-30.
- Mourad J.J., Amodeo C., de Champvallins M., Brzozowska-Villatte R., Asmar R. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35 (7). – P. 1481-1495.

Коморбідність при остеоартриті: раціональний підхід до вибору терапії

Остеоартрит (ОА) – дегенеративне захворювання суглобів, яке характеризується болем зі зниженням рухливості та обмеженням функції хряща й навколишніх тканин. Дану патологію вважають ключовим тягарем сучасної ревматології через високу інвалідизацію серед осіб середнього та похилого віку. Цьогоріч у березні Всеукраїнська асоціація ревматологів України провела науково-практичну конференцію в режимі онлайн, на якій було висвітлено актуальність проблеми коморбідності у ревматології. З доповіддю на тему вибору терапії ОА з супутньою патологією, що викликала жвавий інтерес аудиторії, виступив лікар-ревматолог вищої категорії, керівник Клініки сучасної ревматології (м. Запоріжжя), д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов.

Згідно з прогнозами ревматологів, до 2050 р. у світі буде понад 130 млн осіб, які страждатимуть на ОА (Saccotano, 2018). Більш ніж половина пацієнтів із симптоматичним ОА коліна мають вік до 65 років. Зважаючи на це, актуальною є необхідність збільшення обсягу медичної допомоги хворим на ОА коліна у наступні десятиліття, застосування інноваційних стратегій профілактики та лікування ОА (Deshpande, 2016).

Лектор нагадав слухачам, що ключову роль у динаміці ОА кульшового та колінного суглобів відіграє низка факторів ризику:

- немодифіковані (стать, вік, генетична схильність, етнічна належність);
- модифіковані (ожиріння, дієта, уповільнений метаболізм);
- суглобові складові, модифіковані (травми, м'язова сила, асиметрія кінцівок, фізична активність / професійні обов'язки);
- обмеження повсякденної активності (малорухомий спосіб життя, низькі фізичні навантаження, функціональні обмеження);
- коморбідні стани (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія).

Всі перелічені стани також можуть потенційно призвести до підвищення ризику кардіоваскулярних подій, інсультів і летальності (Johnson et al., 2014; Murphy, 2008).

Провідним симптомом ОА є біль, що характеризується варіабельною локалізацією, незначною скутістю, переважно зранку після періоду неактивності. В анамнезі таких пацієнтів відзначають поступовий початок захворювання протягом місяців або навіть років, обмеження у щоденній активності тощо (Bijlsma et al., 2011).

Менеджмент осіб з ОА включає такі кроки, як (Johnson et al., 2014):

1. Обов'язкова оцінка загального стану хворого.
2. Акцент на мінімізації модифікованих факторів ризику.
3. Застосування освітніх програм, що є наріжним каменем менеджменту таких пацієнтів.
4. Вплив на біль для покращання якості життя та акцент на фізичній

активності для зменшення наслідків малорухомого способу життя.

Для демонстрації корекції ОА із коморбідною патологією Дмитро Геннадійович представив слухачам клінічний кейс із власної практики.

Клінічний випадок

Пацієнт, 50 років.

Анамнез. Надлишкова вага при індексі маси тіла (ІМТ) – 29, малорухомий спосіб життя, дефіцит фізичної активності, куріння.

Коморбідний профіль. Ішемічна хвороба серця (ІХС).

Діагноз. ОА із хронічним больовим синдромом у колінному суглобі із залученням обох колін. Тяжке ураження у лівому колінному суглобі та помірне – у правому.

Обстеження. Оцінка якості життя хворого за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ) – 65 балів (помірне).

Лікування. Пацієнт приймає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), проте має необхідність у корегуванні терапії.

Причиною звернення хворого по медичну допомогу стали скарги на недостатню ефективність знеболювальних засобів (НПЗП). У пацієнта з'явилися питання стосовно нових ефективних підходів через побоювання щодо тривалого приймання НПЗП. Що ж сьогодні рекомендують світові опініон-лідери ревматології?

Потреба у нових підходах до лікування ОА

Сучасні основи менеджменту осіб з ОА включають такі терапевтичні кроки (Katz, 2021):

- фізичні вправи, корегування ваги та освітні програми;
- застосування місцевих або пероральних НПЗП за відсутності протипоказань;
- внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів, які забезпечують короткочасне полегшення болю;
- застосування комбінованого інгібітора зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну дулоксетину, що демонструє ефективність;
- уникання використання опіатів;

- тотальне ендопротезування для пацієнтів із тяжкою симптоматикою та структурними пошкодженнями.

Крім того, у межах клінічних випробувань були отримані перспективні результати для сполук, які зупиняють структурний розвиток (як-от інгібітори катепсину К, інгібітори Wnt, анаболічні фактори росту) або зменшують біль при ОА (інгібітори фактора росту нервів).

Біль при ОА зазвичай купірують шляхом застосування фармакотерапії, як-то НПЗП, внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти тощо, а також альтернативних підходів (фізіотерапії, акупунктури та ін.), які на даний час є доволі поширеними, проте суперечливими з точки зору доказової бази.

Отже, на думку Д.Г. Рекалова, потрібні нові підходи до лікування ОА. Сьогодні набувають популярності повільнодіючі дієтичні добавки, зокрема для тривалого лікування больового синдрому. Близько 70% дорослого населення використовують такі препарати з різних причин (Knapik et al., 2014).

Так, опитування серед жителів США 2019 р. показало, що дієтичні добавки приймає 71% американців, серед яких повільнодіючі засоби для лікування ОА застосовують 10% респондентів. Примітно, що більшість із цих призначень/рекомендацій надали лікарі.

Згідно з даними опитування Національних агенцій здоров'я щодо препаратів для лікування ОА у Великій Британії, частка безрецептурних засобів становить 27,4% (Kingsbury et al., 2014).

Водночас спікер вказав на розбіжності щодо повільнодіючих препаратів для лікування ОА у настановах авторитетних ревматологічних товариств (ESCEO, OARSI, ACR, EULAR). Через це серед клініцистів, які щоденно стикаються із хворими на ОА, виникають плутанина та невизначеність.

Усі ці факти викликають більше запитань, аніж дають відповідей. Тому професор звернувся до потужної наукової бази.



Д.Г. Рекалов

Наукове підґрунтя щодо методів терапії ОА

До метааналізу С. Beaudart et al. (2020) увійшли 80 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), відібраних із 9697 робіт шляхом прискіпливого аналізу. Метою було вивчення ефективності різних видів лікування болю або зниження суглобової функції при ОА. Показово, що серед інших РКД два випробування були присвячені оцінюванню симптоматичних повільнодіючих препаратів (SYSADOA) для лікування ОА кульшового суглоба, а саме неомильних сполук авокадо та сої (ASU).

ASU* – натуральний рослинний екстракт, що на одну третину складається з олії авокадо і на дві третини – з олії сої. Результати досліджень *in vitro* показали, що ASU пригнічує інтерлейкін (ІЛ)-1, підвищує експресію TGF-β у культурах хондроцитів та стимулює синтез колагену в суглобових хондроцитах (Henrotin, 2003; Boumediene, 1999). ASU також сприяє зменшенню вироблення стромеліну, ІЛ-6, ІЛ-8 та PGE-2 (Henrotin et al., 1998). Це означає, що дана сполука має антикатаболічні та хондропротекторні властивості.

Переваги ASU були продемонстровані у серії досліджень:

1. Доведена хворобомодифікувальна дія порівняно із плацебо у пацієнтів із симптоматичним ОА, починаючи з 2-го місяця лікування, а також утримання стійкого ефекту після закінчення терапії (Maheu et al., 1998).
2. Ефективність (через шість тижнів застосування ASU відзначене зменшення потреби у НПЗП серед хворих на ОА) та сприятливий профіль безпеки (Blotman et al., 1997; Christensen et al., 2009).
3. Структуромодифікувальний ефект при ОА кульшового суглоба (Lequesne et al., 2002; Maheu et al., 2009).

* Сьогодні в Україні єдиним препаратом із діючою речовиною неомілюваних сполук авокадо та сої є Піаскледин (ТОВ «Ділео Фарма»).

Також важливими результатами випробувань були не тільки стійке зменшення болю та поліпшення функціонального індексу за Леке-ном (LFI), які спостерігалися на тлі приймання ASU, але й зменшення потреби у НПЗП порівняно з плацебо (Appelboom, 2001; Blotman et al., 1997). На додаток, в усіх дослідженнях повідомлялося про сприятливий профіль безпеки лікування ASU.

Професор Рекалов навів важливі дані ще однієї цікавої роботи, які продемонстрували симптом-модифікуючу дію ASU при рутинному лікуванні ОА колінного суглоба. Відкрите проспективне обсерваційне 6-місячне дослідження за участю 4822 пацієнтів із симптоматичним ОА колінного суглоба проводили у 99 польських медичних центрах (Glusko, Stasiek, 2016). Під час спостереження хворі отримували одну капсулу 300 мг ASU (**Піаскледин**) на добу.

Дані про симптоми ОА й терапію збирали на початку лікування (візит 0) і протягом трьох послідовних контрольних відвідувань, що проводили кожні два місяці (візити 1-3). Протягом спостереження аналізували та фіксували наступні показники: оцінку за функціональним індексом Lequesne, виразність болю в суглобах за індексом Laitinen і ВАШ, застосування НПЗП, прихильність до терапії та небажані явища. Моніторинг відповідності пацієнтів базувався на звітах хворих і судженнях лікаря. Безпеку та переносимість лікування оцінювали згідно із протоколом для звичайної процедури.

Оцінку болю за індексом Laitinen (що оцінює інтенсивність болю протягом останніх семи днів, включає чотири питання щодо тяжкості й частоти болю, приймання анальгетиків, зниження рухливості) та ВАШ проводили під час кожного з чотирьох відвідувань. Остаточні бали коливалися від 0 до 16 балів. Пацієнти оцінювали рівень болю у спокої та під час ходьби за стандартною ВАШ.

Спікер наголосив, що, крім результатів дослідження, цікавим є клінічний портрет пацієнта, що схожий на типового хворого, з яким ревматологи стикаються щодня у своїй рутинній практиці. В учасників дослідження основними факторами ризику розвитку ОА були: вік (34,2% осіб >65 років), надмірна маса тіла (71,96% з ІМТ >25, серед них 27,42% — з ожирінням) та механічні чинники (41,8%).

До випробування та на початковому етапі 58,8% пацієнтів застосовували знеболювальні засоби або НПЗП. Найчастіше повідомлялося про використання диклофенаку (11,68%) чи мелоксикаму (9,6%).

За результатами лікування, відбулося значне покращення функціональних можливостей між останнім та вихідним відвідуваннями, про що свідчила медіана індексу Lequesne, що зменшився з 8 до 4 балів ($p < 0,001$). Показники інтенсивності болю також суттєво знизилися ($p < 0,001$) протягом усього дослідження:

середня оцінка за Laitinen зменшилася з 6 до 3 балів, медіана болю за ВАШ у стані спокою — з 1,8 до 0 см та під час ходьби — з 5,6 до 1,9 см. Також були зафіксовані суттєві відмінності між послідовними візитами. Частка пацієнтів, які використовували анальгетики та НПЗП, зменшилася з 58,8% під час базового відвідування до 24,9% — останнього ($p < 0,001$). Також знизилася добова доза НПЗП.

Несприятливі явища на тлі приймання препарату **Піаскледин** мали місце у дуже невеликої кількості пацієнтів: у 5 — була діарея, у 2 — підвищений артеріальний тиск і головний біль, у 3 — нудота, метеоризм або біль у животі.

Про серйозні побічні реакції, пов'язані з лікуванням ASU, не повідомлялося.

За результатами дослідження можна зробити наступні висновки:

- це перше обсерваційне дослідження в Польщі, в якому оцінювали ефекти лікування ОА колінного суглоба пероральним ASU (**Піаскледин**);
- незначна частка пацієнтів (13,2%), які отримували **Піаскледин**, припинила дослідження;
- у більшості хворих, що показали прихильність до лікування ASU, протягом шести місяців спостерігалось поступове полегшення болю в суглобах, поліпшення функціональних показників і значне зниження потреби у НПЗП.

Наприкінці лекції Дмитро Геннадійович підсумував, що лікування хворих на ОА є складною міждисциплінарною проблемою, яка не має єдиного терапевтичного рішення. Необхідне застосування різноманітних лікувальних підходів у пацієнтів із різними видами ОА.

При виборі індивідуального плану терапії для кожного хворого на ОА лікарям доцільно спиратися не лише на наявні клінічні рекомендації, але й власний практичний досвід та узгоджувати терапевтичні методи з пацієнтом.

Підготував **Денис Соколовський**



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 протягом 2 місяців після припинення терапії²
- Має відмінну переносимість²



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 АТХ 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, скупість 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 жовчних шляхів, а також підвищення рівня ферментів печінки у крові (такі як трансаміназа, лужна фосфатаза, білірубін та гаммаглутамілтрансферидаза). **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 блістері; по 1 блістеру 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 follow-up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81-91.
3. Altini 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. Boumedine K, Felsaz 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

Органопротекція при лікуванні артеріальної гіпертензії у практиці сімейного лікаря

У березні 2021 р. в онлайн-форматі відбувся IX Всеукраїнський конгрес «Профілактика. Антееджинг. Україна» за підтримки Асоціації превентивної та антееджинг медицини. До участі у заході долучилися 60 провідних лікарів-науковців і були зачитані близько 100 доповідей. Органопротекції при лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) у практиці сімейного лікаря присвятила свій виступ к. мед. н., доцентка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ) Олена В'ячеславівна Карпенко.

На сьогодні запорукою ефективного лікування АГ є стійке досягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ), що сприяє зниженню ризику серцево-судинних (СС) ускладнень. Однак в Україні ефективного АТ вдається досягти менш ніж у 20% хворих. При виборі антигіпертензивного препарату важливим критерієм є наявність додаткових органопротекторних властивостей.

Спікерка навела клінічний випадок із власного практичного досвіду.

Клінічний випадок

Пацієнт, 59 років. Хворіє протягом 14 років. **Скарги.** АТ пацієнта коливається від 148/86 до 195/105 мм рт. ст.

Діагноз. Цукровий діабет 2-го типу. Хронічна хвороба нирок (ХХН) ІІІ ст.: діабетична нефропатія. Вторинна подагра. АГ ІІІ ст., ожиріння ІІІ ст.

Лабораторні дослідження. Протеїнурія – 1,75 г/добу, загальний холестерин (ХС) – 9,36 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів високої щільності – 1,73 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – 7,52 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності – 0,56 ммоль/л, креатинін – 164 мкмоль/л, сечова кислота (СК) – 467 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 55 мл/хв/1,73 м².

Інструментальні обстеження. Добовий моніторинг АТ: пацієнт відноситься до категорії non-dipper (недостатнє зниження АТ вночі – 0-10%) та night-picker (нічні показники АТ перевищують денні значення).

У межах стратегії фармакотерапії АГ при поєднанні з ХХН лікування слід розпочинати з комбінованого лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатором рецепторів ангіотензину ІІ (БРА) + антагоніст кальцію (АК) або ж іАПФ чи БРА + петльовий діуретик (якщо ШКФ <30 мл/хв). Наступним кроком є потрібна комбінація іАПФ або БРА + АК + петльовий діуретик, із подальшим додаванням спіронолактону (25-50 мг/добу) або іншого діуретика, α - чи β -блокатора за потреби. За наявності особливих показань, як-то серцева недостатність, стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, вагітність, на будь-якому етапі лікування доцільно розглянути призначення β -блокатора (Williams et al., 2018).

У ретроспективному дослідженні порівнювали лікування фіксованою комбінацією іАПФ з амлодипіном (n=2839, термін спостереження – 259 днів) та вільним поєднанням цих двох препаратів (n=3367, термін спостереження – 247 днів).

Комплаєнс пацієнтів становив 88 та 69% відповідно (p<0,0001) (Gerbino et al., 2007). Таким чином, фіксовані комбінації препаратів є ефективнішими та асоційовані з кращою прихильністю пацієнтів до терапії, ніж вільні при оцінці через один рік лікування.

Для пацієнта із зазначеного клінічного випадку підходить фіксований комплекс препаратів лізиноприл/амлодипін (**Екватор**®, «Гедеон Ріхтер») у трьох терапевтичних варіантах:

- низькодозова комбінація (10/5 мг) для стартової терапії;
- комбінація препаратів у середньотерапевтичних дозах (20/5 мг) для контролю АТ;
- повнодозова комбінація (20/10 мг) для максимального контролю АГ.

Усі вказані фіксовані комбінації мають органопротекторний ефект. Хворому було призначено повнодозову терапію препаратом Екватор® для цілодобового контролю АТ.

Щодо комплексної органопротекторної дії компонентів лізиноприл/амлодипін, можна виділити такі ефекти:

1. Кардіопротекторний. У проспективному відкритому клінічному дослідженні (n=172) було доведено забезпечення Екватором регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з АГ. Впродовж шести місяців лікування спостерігалася позитивна динаміка зниження індексу маси міокарда ЛШ у чоловіків на 4,6% (із 126,9±6,4 до 121,0±6,8), у жінок на 5% (із 112,6±6,0 до 106,8±5,6) (Лівенцева та співавт., 2009).

2. Ангіопротекторний. За рахунок сповільнення ремоделювання судин, про що свідчить динаміка показника еластичності судинної стінки, відзначається зменшення швидкості поширення пульсової хвилі на 6,6%: із 10,3±1,0 до 9,6±0,8 м/с (F=4,783; p<0,05) (Лівенцева та співавт., 2009). Лекторка наголосила, що збільшення цього значення на 1 м/с підвищує ризик СС-ускладнень на 39%.

3. Нейропротекторний – покращення кровообігу головного мозку та трофіки нервової тканини.

4. Ренопротекторний. При зниженні системного АТ зменшується протеїнурія. Спостерігається гальмування процесів атеросклерозу й ремоделювання судинної стінки на клітинному рівні, що сповільнює процеси нефросклерозу та ХНН.

Екватор має високий профіль безпеки. Так, 8,2% пацієнтів у процесі спостереження припинили приймати Екватор®: 4 хворих відмовилися від лікування з економічних міркувань, 1 – через діагностовану онкопатологію, 8 – появу побічних ефектів, як-от набряки ніг (n=3), кашель (n=3), алергічна реакція у вигляді свербіжів (n=2) (Лівенцева та співавт., 2009).

Про метаболічну нейтральність фіксованої комбінації препаратів лізиноприл/амлодипін свідчить зниження через 12 тижнів таких показників, як глюкоза натщесерце (із 6,5 до 5,6 ммоль/л), глюкоза постпрандіальна (із 8,1 до 7,3 ммоль/л), інсулін (з 19,6 до 18,6 мкМЕ/мл), С-пептид (із 4, до 3,2 нг/мл).

Зважаючи на те, що пацієнт із клінічного випадку має дуже високий ризик розвитку СС-подій через поєднання багатьох несприятливих факторів (АГ, ХХН, протеїнурія, високого рівня СК із дисліпемією), доцільним є призначення статину для зниження рівня фракцій ХС.

Поєднання антигіпертензивного засобу і статину забезпечує максимальне зниження ризику СС-ускладнень. Дані про ефективність і безпеку застосування трикомпонентної комбінації

компонентів амлодипін/лізиноприл/розувастатин дуже важливі, оскільки загалом результати масштабних рандомізованих клінічних досліджень (ASCOT-LLA, HOPE-3) дозволяють припустити, що для максимального зниження ризику СС-подій доцільним є поєднане застосування антигіпертензивних засобів і статинів у хворих на АГ середнього віку, зокрема із помірно високим ризиком розвитку СС-ускладнень.

У процесі дослідження SPRINT з оцінки тактики лікування осіб з АГ більш ніж 40% приймали статини, у всіх випадках терапії іАПФ використовували лізиноприл, а найчастіше вживаним АК був амлодипін (Гіляревський та співавт., 2016).

Розувастатин – найефективніший представник групи статинів за даними дослідження STELLAR. На тлі приймання розувастатину у дозі 40 мг рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів знижувався на 55%, 20 мг – на 52%, а при 10 мг – на 46%. При застосуванні розувастатину по 40 мг відзначено регресію атеросклерозу на 68,5% за даними внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (Nicholls et al., 2011).

Метою багатоцентрового проспективного обсерваційного неінтервенційного дослідження в умовах реальної клінічної практики ROSALIA була оцінка ефективності фіксованої комбінації лізиноприлу/амлодипіну в дозі 10/5, 20/5 або 20/10 мг/добу в поєднанні з титрованими дозами розувастатину 10 або 20 мг/добу в 2452 пацієнтів з АГ та дисліпемією з 256 клінічними центрами протягом шести місяців (Kopu et al., 2016). Більш як 90% хворих мали високий або дуже високий ризик розвитку СС-подій. На початку дослідження 68% пацієнтів, які отримували гіпотензивну терапію, не досягали цільового значення АТ. Спектр нозологій, окрім АГ, був досить широким, включно із цукровим діабетом 2-го типу, ішемічною хворобою серця, периферичним атеросклерозом.

До кінця дослідження рівня АТ $\leq 140/90$ та $\leq 130/80$ мм рт. ст. було досягнуто у 91 і 57% пацієнтів відповідно, а цільових значень ХС ЛПНЩ $\leq 3,0$; $\leq 2,5$ та $\leq 1,8$ ммоль/л – у 67, 49 і 40% відповідно. Тож результати дослідження продемонстрували 24-годинну ефективність і безпеку терапії АГ трикомпонентною комбінацією препаратів амлодипін/лізиноприл/розувастатин із плавним зниженням АТ навіть в осіб із супутньою патологією.

Лікування. Застосування препарату Екватор® у дозі 20/10 мг та розувастатину (Мертеніл) по 20 мг.

Результати терапії. Досягнення цільових значень АТ зі 155/94 до 128/76 мм рт. ст.

Нормальне зниження АТ у нічний час та перерід у категорію dipper.

Через місяць у динаміці. Суттєво зменшилася протеїнурія з 1,75 до 0,5 г/добу, значно знизилися рівень загального ХС із 9,36 до 6,2 ммоль/л та ХС ЛПНЩ із 7,52 до 4,1 ммоль/л, проте не досягли цільових значень, креатиніну – з 164 до 142 мкмоль/л, СК – із 467 до 386 мкмоль/л.

Лекторка наголосила, що даному пацієнту дозу розувастатину буде збільшено вдвічі (до 40 мг) через недосягнення цільових показників загального ХС та ХС ЛПНЩ.

Таким чином, під час вибору лікувальної тактики для пацієнта із високим ризиком розвитку СС-ускладнень клініцисти мають керуватися показниками ефективності, безпеки та органопротекторними властивостями препаратів. АГ, ремоделювання серця і судин, дисліпемія, атеросклероз та протеїнурія – фактори, на які можливо й необхідно впливати одночасно.

Підготував **Денис Соколовський**



Екватор

лізиноприл + амлодипін

- ✓ Синергізм між компонентами при зниженні АТ
- ✓ Обидва компоненти покращують ендотеліальну функцію та уповільнюють атеросклероз
- ✓ Обидва компоненти захищають головний мозок, нирки і серце у пацієнтів з АГ

Утричі більше аргументів!

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Екватор
Склад: діючі речовини: лізиноприл, амлодипін. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцевих каналів, лізиноприл і амлодипін. Код АТХ C09B B03.
Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих. Замісна терапія для пацієнтів з адекватним контролем артеріального тиску на тлі одночасного прийому лізиноприлу та амлодипіну в зазначених дозах. **Протипоказання.** Пов'язані з лізиноприлом: підвищена чутливість до лізиноприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ; ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інгібітору АПФ, в анамнезі; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; вагітність або період планування вагітності, період годування груддю; одночасне застосування Екватору з лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²); одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном; не рекомендується починати прийом Екватору раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану. Пов'язані з амлодипіном: підвищена чутливість до амлодипіну або до будь-яких інших похідних дигідропіридину; тяжка артеріальна гіпотензія; шок (у т. ч. кардіогенний); обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (стеноз аортального клапана тяжкого ступеня); темодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Пов'язані з лікарським засобом Екватор: усі зазначені вище протипоказання, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого препарату Екватор; підвищена чутливість до будь-якого з допоміжних речовин препарату Екватор. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** БАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина. Р. п. МОЗ України: № UA/3211/01/01 від 25.06.2015; № UA/3211/01/02 від 11.01.2016; № UA/3211/01/03 від 11.05.2018. Інструкцію затверджено/Зміни внесені: Наказ МОЗ України № 149 від 23.01.2020.

Інформаційне повідомлення. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

ГЕДЕОН РІХТЕР

Представництво «Ріхтер Гедеон» 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

Зміни на електрокардіограмі при порушенні електролітного балансу внаслідок впливу фізичних факторів та препаратів: 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 «Зміни ЕКГ при порушенні електролітного балансу внаслідок впливу фізичних факторів та препаратів».

Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), зумовлені електролітним дисбалансом, є наслідком впливу патологічно зміненої концентрації іонів на трансмембранні потенціали клітин серця. Для інтерпретації вказаних змін важливо враховувати можливість поєднання електролітних порушень із базисними змінами на ЕКГ, неспецифічні наслідки коливань частоти серцевих скорочень (ЧСС), аритмій та порушень внутрішньошлуночкової провідності при електролітному дисбалансі, а також взаємний вплив електролітів.

Гіперкаліємія

Калій — основний внутрішньоклітинний катіон, який бере участь у деполяризації і реполяризації кардіоміоцитів. У нормі концентрація калію в сироватці крові становить від 3,5 до 5,5 ммоль/л. Гіперкаліємія переважно виникає на тлі ниркової недостатності, хвороби Аддісона, після введення високих доз препаратів калію або калійзберігальних діуретиків. Вона асоційована зі зменшенням тривалості потенціалу дії за рахунок укорочення фази 2, а також збільшенням швидкості реполяризації. По суті, зміни ЕКГ відображають градієнт вмісту іонів калію всередині та ззовні клітини.

При підвищенні рівня калію у плазмі понад 5,5–6,0 ммоль/л зубці Т стають високими і загостреними (ранній вияв гіперкаліємії), зі зменшенням тривалості інтервалу QT за рахунок вкорочення сегмента ST (рис. 1). При концентрації калію більш ніж 7,0 ммоль/л зменшується швидкість деполяризації, що веде до формування порушень внутрішньошлуночкової провідності та збільшення тривалості комплексу QRS. На відміну від блокад ніжок пучка Гіса, змінюється графіка і початкової, і термінальної частини комплексу QRS (El-Sherif, Turitto, 2011).

Широкий зубець S у лівих грудних відведеннях дозволяє диференціювати зміни, зумовлені гіперкаліємією, від блокади лівої ніжки пучка Гіса. При підвищенні концентрації калію збільшується тривалість комплексу QRS і зменшується тривалість інтервалу QT за рахунок сегмента ST, аж до повного його зникнення.

При виразній гіперкаліємії з'являється відхилення сегмента ST від ізолінії, що нагадує гостру ішемію міокарда. Зменшується амплітуда зубця Р (може стати ізоелектричним) та збільшується його тривалість, спостерігаються атріовентрикулярні (АВ) блокади I–II ступеня, виникають порушення автоматизму синусового вузла, можлива поява вислизуючого ритму АВ-вузла, асистолії або фібриляції шлуночків (Жарінов та співавт., 2011). Відхилення сегмента ST від ізолінії, яке має місце

у пацієнтів із гіперкаліємією, розглядається як «псевдоінфарктне»; на відміну від ІМ, ці зміни реєструються в більшості стандартних і грудних відведень, не супроводжуються формуванням патологічних зубців Q, збільшенням тривалості інтервалу QT і швидко зникають унаслідок процедури гемодіалізу. Після нормалізації рівня калію в сироватці крові тривалість комплексу QRS, інтервал QT та амплітуди зубців Т і Р повертаються до норми (див. рис. 1).

Гіпокаліємія

Зміни на ЕКГ переважно з'являються у разі зниженні рівня калію менш як 3,0 ммоль/л. Гіпокаліємія найчастіше спостерігається при первинному або вторинному гіперальдостеронізмі, на тлі потужної діуретичної терапії, масивної втрати рідини або за надлишку стероїдних гормонів. Зниження позаклітинної концентрації калію веде до зменшення тривалості фази 2, збільшення — фази 3 та, загалом, потенціалу дії. Характерними змінами на ЕКГ є зниження сегмента ST на $\geq 0,5$ мм, зменшення амплітуди зубця Т і збільшення — зубця U > 1 мм у відведенні V3 та $> 0,5$ мм у II відведенні. Амплітуда зубця U більша, ніж зубця Т

у відповідному відведенні, зубці Т і U зливаються (рис. 2). Нерідко спостерігаються інверсія, поширення і зазубреність зубця Т, збільшення тривалості інтервалу QT (точніше QU, за рахунок злиття зубців Т і U), незначне збільшення тривалості комплексу QRS (Де Луна, 1993). Часто з'являються суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистолі, в тяжких випадках — злоякісні шлуночкові тахіаритмії.

Слід наголосити, що збільшення амплітуди зубця U може спостерігатися не лише при гіпокаліємії, але й у разі синусової брадикардії, порушень мозкового кровообігу, синдрому подовженого інтервалу QT, гострих та хронічних форм ішемічної хвороби серця, застосування антиаритмічних препаратів I-го класу, аміодарону, нейролептиків, трициклічних антидепресантів.

Гіперкальціємія

Нормальний рівень кальцію у плазмі крові становить 2,25–2,75 ммоль/л. Гіперкальціємія може виникати при первинному або вторинному гіперпаратиреозі, метастазах пухлин у кістки, лейкомії, мієломній хворобі, передозуванні вітаміну D, саркоїдозі, гіпертиреозі, тривалому використанні тіазидних



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

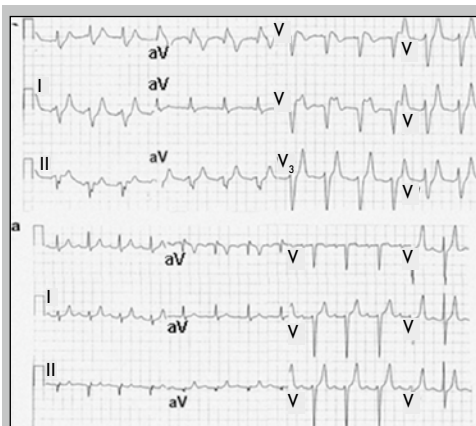


Рис. 1. (А) ЕКГ при виразній гіперкаліємії та після нормалізації її рівня (Б)

Примітка: Адаптовано за B. Surawicz, T.K. Knilans, 2001.

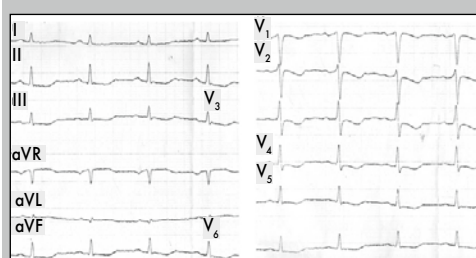


Рис. 2. ЕКГ при гіпокаліємії



Рис. 3. ЕКГ при гіпокальціємії

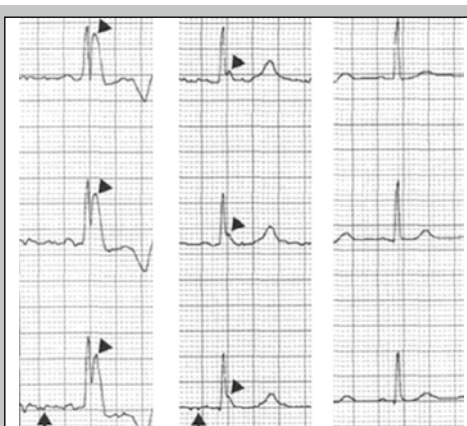


Рис. 4. Зміни на ЕКГ при гіпотермії (А) за госпіталізації: t тіла – 24,1 °С, ЧСС – 50/хв, тривалість QRS – 184 мс, інтервал QTc – 516 мс; (Б) через 1 годину: t тіла – 29,4 °С, ЧСС – 70/хв, тривалість QRS – 119 мс, інтервал QTc – 502 мс; (В) – через 1 добу: t тіла – 36,6 °С, ЧСС – 98/хв, тривалість QRS – 71 мс, інтервал QTc – 403 мс

Примітка: Адаптовано за M.J. Krantz, C.M. Lowery, 2005.

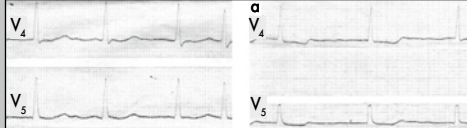


Рис. 5. (А) ЕКГ до призначення серцевих глікозидів; (Б) ЕКГ при насиченні серцевими глікозидами

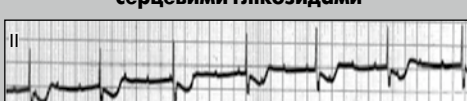


Рис. 6. Передсердна тахікардія з повною АВ-блокадою і ритмом АВ-з'єднання для шлуночків на тлі інтоксикації серцевими глікозидами

діуретиків. Висока концентрація кальцію веде до зменшення тривалості фази 2 і, загалом, потенціалу дії, ефективного рефрактерного періоду та вкорочення реполяризації.

Характерними змінами на ЕКГ є зменшення тривалості інтервалу QT за рахунок сегмента ST, брадикардія, збільшення тривалості комплексу QRS та зубця Т. При значній гіперкальціємії може спостерігатися збільшення тривалості інтервалу QT за рахунок розширення зубця Т. Інколи виникають АВ-блокади і фібриляція передсердь.

Гіпокальціємія

Гіпокальціємія трапляється рідше, ніж гіперкальціємія. Основні причини її розвитку: дефіцит вітаміну D, гіпофункція парашитоподібних залоз, ниркова недостатність, механічна жовтяниця, кахексія, панкреатит, сепсис, опіки, масивне переливання крові. Низька концентрація кальцію асоційована зі збільшенням тривалості фази 2 потенціалу дії серцевих клітин.

Характерним є подовження інтервалу від початку зубця Q до початку зубця Т та інтервалу QT за рахунок сегмента ST (рис. 3). На тлі гіпокальціємії спостерігаються згладженість або пізня симетрична інверсія зубця Т, інколи — високий загострений зубець Т (за рахунок супутньої гіперкаліємії). На відміну від гіпокаліємії, при гіпокальціємії сегмент ST не зміщується від ізолінії. Крім того, при гіпокальціємії подовження інтервалу QT є істинним, тоді як при гіпокаліємії насправді подовжується інтервал QU (Бредікис та співавт., 1984).

Гіпотермія

ЕКГ-ознаки гіпотермії можуть спостерігатися у разі переохолодження тіла, а також іноді при низькій гострих і хронічних хвороб: серцевій недостатності, уремії, цукровому діабеті, гострій дихальній недостатності, гіпоглікемії, отруєннях тощо. На ЕКГ нерідко виявляються артефакти внаслідок м'язового тремору.

При помірній гіпотермії спостерігаються неспецифічні зміни зубця Т без суттєвих змін графіки шлуночкового комплексу. При виразному переохолодженні тіла часто з'являється хвиля J (Осборна) — додаткова позитивна зазубреність із пологою висхідною частиною.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вона розташована між закінченням комплексу QRS і початковою частиною сегмента ST (рис. 4). Її виявляють у відведеннях II, III, aVF, V5 і V6. Амплітуда цієї хвилі збільшується зі зниженням температури тіла. Типовими змінами ЕКГ при переохолодженні є також синусова брадикардія, брадисистолічний варіант фібриляції передсердь, вислизаючі комплекси та ритми, АВ-блокади, збільшення тривалості інтервалу QTc. Виразна гіпотермія може призводити до виникнення фібриляції шлуночків.

Вплив медикаментозних засобів

Зміни ЕКГ на тлі застосування певних препаратів зумовлені їх впливом на вміст іонів усередині клітини і поза нею, а отже – зміни структури та тривалості потенціалу дії різних відділів серцевого м'язу. Наслідками приймання ліків можуть бути зміни ЧСС та серцевого ритму, тривалості інтервалів PR, QTc, комплексу QRS, а також графіки P-QRS-T. Водночас лише в окремих випадках вказані зміни вважаються специфічними для терапевтичної дії або передозування медикаментів.

Серед клінічно значущих змін на ЕКГ, спричинених застосуванням препаратів, найчастіше виявляють збільшення тривалості інтервалу QTc. Вказаний ефект можна спостерігати при використанні або передозуванні таких ліків, як:

- антиаритмічні засоби (хінідин, новокаїнамід, дизопірамід, соталол, дронедазон, аміодарон);
- препарати для хіміотерапії (доксорубіцин);
- антидепресанти (амітриптилін, іміпрамін, мапротилін, циталопрам);
- антигістамінні засоби (лоратадин, терфенадин);

- антибактеріальні препарати (еритромицин, кларитромицин, спарфлоксацин, кліндаміцин, сульфаметоксазол/триметроприм);
- протигрибкові ліки (амфотерицин, флуконазол, кетоконазол);
- нейролептики (фенотіазини, галоперидол);
- деякі інші препарати.

Не випадково перевірка впливу на тривалість інтервалу QTc у добровольців стала обов'язковою умовою регуляторних установ для впровадження нових препаратів у клінічну практику.

Різний вплив на структуру потенціалу дії кардіоміоцитів, який може відображатися відповідними змінами ЕКГ, став основою для класифікації антиаритмічних засобів за Vaughan Williams (1970):

1. Препарати 1-го класу (блокатори швидких натрієвих каналів) характеризуються мембраностабілізуючою дією. Засоби класу Ia (хінідин, новокаїнамід, дизопірамід) сповільнюють фази де- і реполяризації, що може призвести до збільшення тривалості комплексу QRS та інтервалу QTc. Препарати класу Ib (лідокаїн, мексилетин, дифенін) зменшують тривалість реполяризації і здатні, таким чином, зменшувати тривалість інтервалу QTc. При цьому антиаритмічні засоби класу Ic (пропафенон, флекаїнід) майже не впливають на реполяризацію, але сповільнюють деполяризацію та інколи збільшують тривалість комплексу QRS.

2. Для препаратів 2-го класу (β-адреноблокаторів, як-то пропранолол, метопролол, бісопролол) характерні ефекти зменшення симпатичних впливів на серце: зниження ЧСС та збільшення тривалості інтервалу PR. Окрім того, іноді можна спостерігати зменшення тривалості інтервалу QTc.

3. Електрофізіологічний ефект застосування антиаритмічних засобів 3-го класу (блокаторів калієвих каналів – аміодарону, соталолу, дронедазону) насамперед характеризується збільшенням тривалості реполяризації (за рахунок фаз 2 і 3 потенціалу дії), що може виявлятися на ЕКГ збільшенням тривалості інтервалу QTc та розщепленням зубця T. На додаток, потрібно зважати на ймовірні ефекти аміодарону і соталолу, зумовлені наявністю ефектів інших класів антиаритмічних засобів.

4. Препарати 4-го класу (блокатори повільних кальцієвих каналів – верапаміл, дилтіазем) сповільнюють деполяризацію клітин АВ-вузла, що може призвести до збільшення тривалості інтервалу PR.

Безсимптомні зміни на ЕКГ можуть передувати виникненню аритмогенних ефектів не лише антиаритмічних засобів, але й тих, які застосовують в інших галузях медицини. Отже, оцінка ЕКГ у динаміці є одним із найважливіших елементів контролю безпеки медикаментозної терапії загалом.

На відміну від багатьох інших ефектів фармакологічних засобів, зміни ЕКГ на тлі застосування серцевих глікозидів є специфічними для цих препаратів, а їх оцінка має важливі клінічні наслідки. У сучасній клінічній практиці глікозиди переважно застосовують у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка, серцевою недостатністю і тахісistolічним варіантом фібриляції передсердь. Дигоксин пригнічує автоматизм синусового вузла і проведення імпульсів через АВ-з'єднання і водночас зумовлює активацію ектопічних вогнищ автоматизму (Жарінов та співавт., 2013).

Насичення серцевими глікозидами на ЕКГ виявляється змінами кінцевої частини шлуночкового комплексу.

Спочатку спостерігається горизонтальна депресія сегмента ST зі зниженням амплітуди зубця T і формуванням його негативної фази. У міру підвищення вмісту глікозидів збільшується депресія кінцевої частини сегмента ST, і він стає косонизхідним, а потім і коритоподібним випуклістю вниз, із переходом у негативний або позитивний зубець T (рис. 5).

Водночас спостерігається деяке зниження ЧСС, можуть з'являтися порушення серцевого ритму: шлуночкові екстрасистולי за типом алоритмії, непароксизмальні або пароксизмальні передсердна, АВ-вузлова чи шлуночкова тахікардії (рис. 6) (Кушаковський, Журавльова, 1981). У разі виникнення повної АВ-блокади на тлі ФП діагностують синдром Фредеріка, коли джерелом імпульсів для шлуночків є АВ-вузол, а ЧСС становить 40-60 і більше за хвилину.

Слід зазначити, що до 1980-1990-х рр. появу ЕКГ-ознак насичення серцевими глікозидами (дигіталізації) вважали критерієм адекватного застосування цих препаратів. Окрім того, широко розроблялися схеми насичення дигоксином із різною швидкістю. Але пізніше виявилось, що з огляду на вузький терапевтичний діапазон дигіталізація може асоціюватися з надто високим ризиком виникнення глікозидної інтоксикації.

Із широким впровадженням нейрогуморальних модулаторів, для яких доведено здатність покращувати прогноз виживання пацієнтів із СН, частота застосування серцевих глікозидів суттєво знизилася. Поява на ЕКГ ознак насичення серцевими глікозидами розглядається наразі як аргумент принаймні на користь зменшення дози дигоксину.



НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Поширена терапевтична схема ПОАК + АСК без чітких показань пов'язана зі зростанням ризику кровотеч

Одночасне застосування прямого орального антикоагулянту (ПОАК) та ацетилсаліцилової кислоти (АСК), зокрема без чітких показань до призначення останньої, є поширеним явищем у пацієнтів із серцево-судинними патологіями. В обсерваційному дослідженні було продемонстровано, що це може бути пов'язано з підвищеним ризиком кровотечі.

Науковці проаналізували медичну документацію близько 3300 пацієнтів, які отримували ПОАК для лікування неклапанної фібриляції передсердь або венозної тромбоемболії; третина з них застосовувала АСК. Осіб із нещодавно перенесеним інфарктом міокарда або історією заміни клапанів серця було виключено. Орієнтовно тисячі пацієнтів, які отримували ПОАК та АСК, відповідала така сама кількість хворих, які використовували лише ПОАК.

Протягом медіани спостереження 12 місяців у учасників, які перебували на комбінованій терапії, частіше спостерігали кровотечі порівняно з пацієнтами, які отримували тільки ПОАК: 32 vs 26 на 100 пацієнтів-років відповідно. Різниця була зумовлена значною мірою невеликими кровотечами. Проте госпіталізації з приводу кровотеч також виявилися поширенішими у групі застосування ПОАК та АСК: 8 vs 5 на 100 пацієнтів-років відповідно. Водночас частота тромботичних подій не відрізнялася між групами.

Дослідники дійшли висновку, що потрібно докласти зусиль, аби допомогти клініцистам виявити проблему та припинити призначення АСК без чітких показань для хворих, які приймають ПОАК.

За матеріалами www.jwatch.org

Виявлено білок, що спричиняє нейродегенерацію після інсульту

Дослідники з Інституту мозку Пітера О'Доннелла-молодшого Південно-Західного університету (UTSW) у співпраці з командою вчених медичної школи Університету Джона Гопкінса (США) виявили новий білок, який бере участь у загибелі клітин.

Це ймовірна терапевтична мішень, яка може запобігти або затримати прогресування нейродегенеративних захворювань після інсульту.

Вчені визначили AIF3 – білок, який є альтернативною формою апоптоз-індукувального фактора (AIF) та має вирішальне значення для підтримки нормальної функції мітохондрій. Після вивільнення з мітохондрій AIF запускає процеси запрограмованої загибелі клітин.

Результати дослідження свідчать про те, що після інсульту мозок переходить із виробництва AIF на синтез AIF3. Так, інсульт ініціює процес, відомий як альтернативний сплайсинг, при якому частина інструкцій, що кодують AIF, видаляється, і це призводить до утворення AIF3. Пошкоджений сплайсинг може спричинити розвиток захворювання, але при зміні цього процесу є нагода винайти нові методи лікування.

Як у тканинах мозку людини, так і на моделях у мишей, розроблених дослідниками, було показано, що рівень AIF3 після інсульту зріс. У мишей постінсультна продукція AIF3 призвела до виразної прогресувальної нейродегенерації. Це свідчить про потенційний механізм виникнення тяжкого побічного ефекту внаслідок інсульту, що спостерігається у деяких пацієнтів. Інсульт був визнаний другою за поширеністю причиною деменції; за оцінками, у 10% пацієнтів з інсультом розвивається постінсультна нейродегенерація протягом одного року.

Молекулярний механізм, який лежить в основі нейродегенерації, спричиненої сплайсингом AIF3, включає комбінований ефект втрати початкової форми AIF на додаток до отримання зміненого AIF3, що призводить до дисфункції мітохондрій і загибелі клітин.

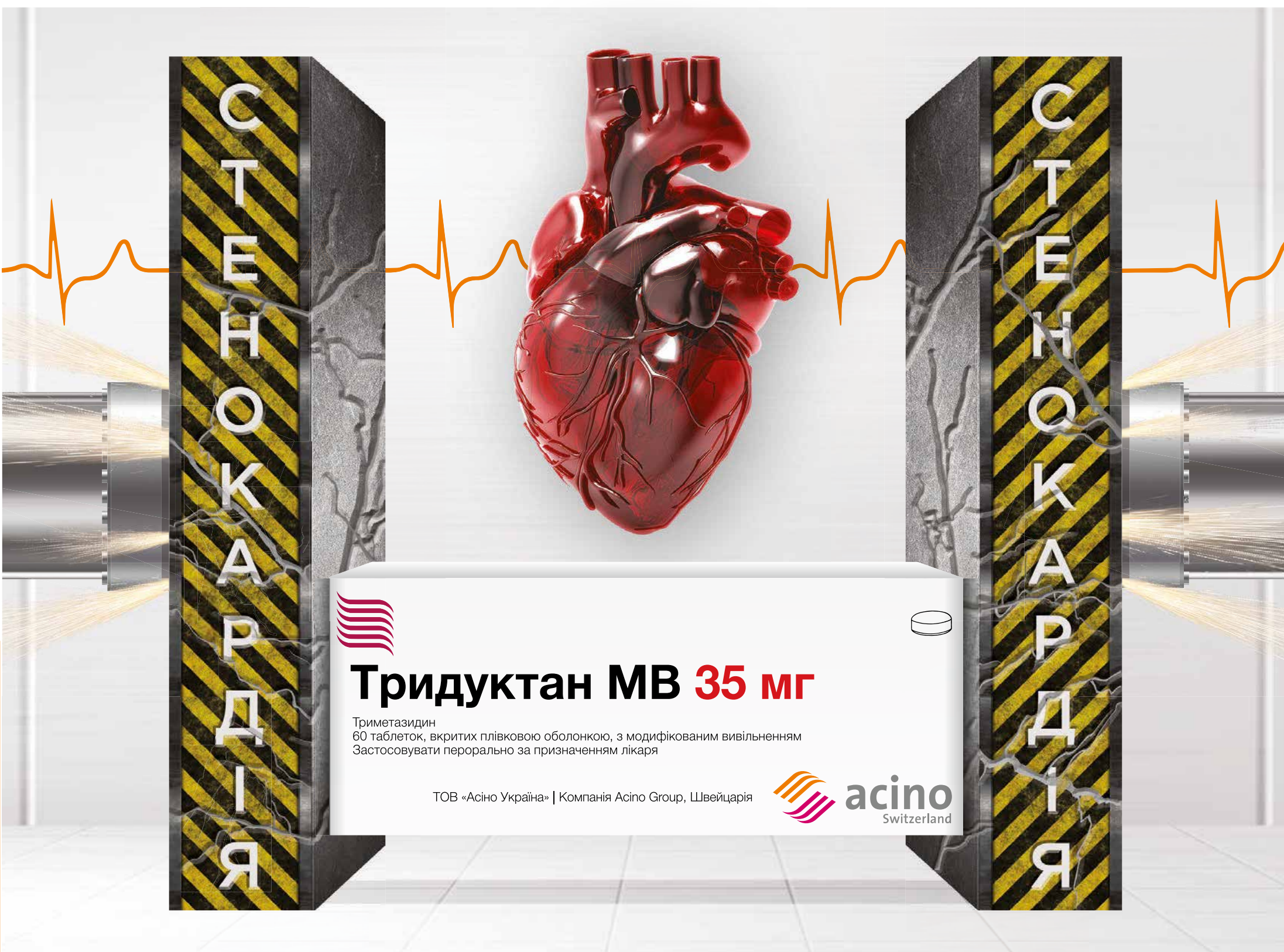
Як зазначає старший автор дослідження **Y. Wang**, к. мед. н., доцент кафедри патології та неврології, член Інституту мозку О'Доннелла (США), сплайсинг AIF3 спричиняє дисфункцію мітохондрій та нейродегенерацію. Отримані результати допоможуть зрозуміти роль сплайсингу AIF3 у мозку та визначити потенційну терапевтичну мішень для запобігання або затримання прогресування нейродегенеративних захворювань.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

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 пачці. 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

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



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, протиповязань 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