



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 4 (77)
вересень 2021 р.
15 000 примірників
Передплатний індекс 37639



Кандидатка медичних наук

Таїсія Гетьман

**Прогностична роль
електролітних порушень
у розвитку серцево-
судинних захворювань
та можливості їх корекції**

Читайте на сторінці 3



Докторка медичних наук

Лариса Міщенко

**Особливості
антигіпертензивної терапії
у пацієнтів із гіпертензією
та ішемічною
хворобою серця: місце
комбінації телмісартану
з амлодипіном**

Читайте на сторінці 15



Докторка медичних наук

Ганна Ісаєва

**Вплив комбінованої
терапії амлодипіном
та сартанами на перебіг
інсульту у пацієнтів
з артеріальною
гіпертензією та цукровим
діабетом 2-го типу**

Читайте на сторінці 28



Кандидатка медичних наук

Галина Мостбауер

**Синдром
обструктивного
апноє сну
та артеріальна
гіпертензія**

Читайте на сторінці 31



Доктор медичних наук,
професор

Олег Жарінов

**Артеріальна гіпертензія
із супутніми факторами
ризик: як підвищити
ефективність терапії?**

Читайте на сторінці 39

Клівас
Час судинам працювати
без холестерину

Клівас 20
Розувастатин кальцій
90 таблеток, вертено-ульварного об'єкту
Застосовувати по 1 таблетці 1 раз на день

Клівас 10
Розувастатин кальцій
90 таблеток, вертено-ульварного об'єкту
Застосовувати по 1 таблетці 1 раз на день

ВЕЛИКА УПАКОВКА
90 таблеток

Ефективно знижує
рівень ХС та ХСЛПНЦ¹

Висока якість
виробництва,
підтверджена
європейським GMP
сертифікатом²

Доступна терапія,
завдяки соціальній
програмі³

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Клівас.
Склад. 1 таблетка містить розувастатин кальцій 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг).
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Форма-категорія: група. Гіполіпідемні засоби. Інгібітори ГМГ-редуктази. Код АТХ: C10A A07. Фармакологічні властивості. Розувастатин є селективним конкурентним інгібитором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЦ (ХС-ЛПНЦ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину-ЛПВП та високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Показання. Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень.
Протипоказання. Порушення функції печінки або будь-якої її функції; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансамінів невідомої етіології та будь-яке підвищення трансамінів у сироватці крові, що втримують верховну межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); мюліат; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; жінок репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку м'язової слабкості. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірно-тяжкої (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; новітність в ідентифікації або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; новітність в анамнезі міопатичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фіброзами; зважені аспіралесі, ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнта до моногенної раси; супутнє застосування фібратів.
Побічні реакції. Зазвичай слабкі та тимчасові. Головні біль, запорошення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. Категорія відшкоду. За рецептом.
РД, МІУА / 1297/01/01, МІУА / 1297/01/02. Виробник: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, Київ, 6-й В. Гавела, 8. ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» (група швейцарської компанії АСІНО).
Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1 – Розувастатин ефективно знижує рівень ХС ЛПНЦ (загальний ХС не є цілющим показником) і підвищує ХС ЛПВЛ.
Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Rossetti JW, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152-60.
2, 3 – Внутрішні файли компанії.

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





Регулярне живлення для серця



 **ПОДВІЙНЕ ДОЗУВАННЯ**
магнію та калію

 **ЗРУЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ**
1 таблетка 3 рази на добу

 **ПІДВИЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ**
дотримання пацієнтом рекомендацій лікаря

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ПАНАНГІН ФОРТЕ

Склад: діючі речовини: магнію аспарагінат, калію аспарагінат; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 280 мг магнію аспарагінату (у вигляді 350 мг магнію аспарагінату тетрагідрату); 316 мг калію аспарагінату (у вигляді 332,6 мг калію аспарагінату гемідрату). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні речовини. Препарати інших мінеральних речовин. Код АТХ А12С Х. **Показання.** Додаткова терапія при хронічних захворюваннях серця (при серцевій недостатності, пацієнтам у постінфарктний період) і порушеннях ритму серця (насамперед при шлуночкових аритміях), за рекомендацією лікаря. Додаткова терапія при лікуванні препаратами наперстянки, за рекомендацією лікаря. Як доповнення до дієти для збільшення рівнів магнію і калію в організмі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гостра або хронічна ниркова недостатність. Хвороба Аддісона. Атріовентрикулярна блокада III ступеня. Кардіогенний шок (артеріальний тиск < 90 мм рт. ст.). **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 1 таблетку 3 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: при застосуванні великих доз препарату можливе збільшення частоти випорожнень. За деякими даними, можуть виникати нудота, блювання і біль у животі. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 15 таблеток у білестері. По 4 білестера у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАР «Гедеон Ріхтер». ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Реєстраційне посвідчення № UA/18351/01/01 від 30.09.2020. Інструкція затверджена / Зміни внесені: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2220 від 30.09.2020.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт.» в Україні:

01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.

Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.

E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

Прогностична роль електролітних порушень у розвитку серцево-судинних захворювань та можливості їх корекції

Натепер існують переконливі докази зв'язку вмісту деяких макроелементів, зокрема калію та магнію, із серцево-судинними захворюваннями. Про механізми електролітних порушень, їх прогностичне значення та важливість досягнення цільових рівнів розповідає старший науковий співробітник ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, к. мед. н. Таїсія Вячеславівна Гетьман.

Повирені електролітні розлади

Загрозливим щодо виникнення аритмій є як гіпер-, так і гіпокаліємія. Рутинне застосування діуретиків та нейрогуморальна активація роблять гіпокаліємію (вміст калію <3,5 ммоль/л у сироватці крові) поширеним електролітним розладом серед пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Зокрема, при дефіциті калію блокуються натрій-калієві канали та відбувається накопичення натрію всередині клітин, що призводить до порушення обміну кальцію.

Останні експериментальні дослідження показали, що спричинені гіпокаліємією аритмії ініціюються через зниження активності Na^+/K^+ -АТФази, що згодом спричиняє перевертання Ca^{2+} , активацію Ca^{2+} /кальмодулін-залежної кінзи II та деполіризацію. У кінцевому підсумку це зумовлює зростання ризику шлуночкових аритмій та раптової кардіальної смерті при СН (Scogestad, Aronsen, 2018).

В осіб із гіпокаліємією за принципом зворотного зв'язку подовжується рефрактерний період, що також здатні робити антиаритмічні препарати. Отже, відбувається подвійна стимуляція, наслідком якої є поява проаритмогенних ефектів (Weiss, 2017).

Тяжка гіпокаліємія може погіршити тенденцію та прогноз аритмії (Mattsson et al., 2016). Від цільових рівнів калію залежить кількість суправентрикулярних та пароксизмів фібриляції передсердь (ФП). Те саме стосується шлуночкових групових порушень ритму: що нижчий вміст даної речовини, то більша ймовірність виникнення шлуночкових аритмій. У пацієнтів із тяжкою гіпокаліємією (рівень калію <3,1 ммоль/л) спостерігається підвищений ризик надшлуночкової аритмії та ектопії шлуночків (Mattsson et al., 2016; Bird et al., 2017).

У дослідженні, проведеному в Норвегії (n=1074), в 17,2% осіб із гіпокаліємією та 7,5% — із нормокаліємією виникли шлуночкові порушення ритму серця. При цьому найбільшій частоті були рівні калію від 4,1-4,5 та 4,6-5,1 ммоль/л, що вказувало на ризик розвитку шлуночкових порушень ритму 5,4 та 7,1 відповідно. Натомість при його концентрації >5,2 ммоль/л ризик становив 12,5%, а у разі 3,0 ммоль/л сягав 33,3% (Nordrehaug et al., 1983).

Встановлено, що пов'язаний із гіпокаліємією ризик асоційований із вищою ймовірністю летальних випадків, тоді як нормалізація калію незалежно корелювала з нижчим ризиком смерті (Nunes et al., 2018). Зокрема, гіпокаліємія призводить до зростання смертності на 25-36% та частоти госпіталізацій серед осіб із хронічною СН (Ahmed et al., 2007). Відповідно, пацієнти кардіологічного профілю мають уникати гіпокаліємії.

Ризик розвитку серцево-судинних подій також залежить від споживання магнію. Загалом, чим менше споживає людина магнію, тим вища ймовірність розвитку цукрового діабету (ЦД), інсульту та смерті від кардіоваскулярної патології (Fang et al., 2016).

Після інфаркту міокарда спостерігається значне зниження вмісту калію та магнію у тканинах серця (Speich et al., 1980). Встановлено, що жінки, курці й пацієнти із ЦД, гіпертонією або низьким рівнем загального холестерину частіше мають низький вміст сироваткового магнію. Зокрема, у США в кожній четвертій жінці рівень магнію становить <0,8 ммоль/л (Zhang et al., 2017).

На додаток, зростання ризику розвитку депресії у 2,6 раза через три місяці після інсульту асоційоване з рівнем магнію в плазмі крові <0,84 ммоль/л (Yingying et al., 2016).

Отже, ризики електролітних порушень також пов'язані з коморбідною патологією. Зокрема, наявність ЦД та артеріальної гіпертензії у 3,32 і 2,73 раза підвищує ймовірність гіпомагніємії та гіпокаліємії відповідно, тоді як застосування тiazидних діуретиків — як гіпомагніємії, так і гіпокаліємії (Liamis et al., 2013).

Цільові рівні калію та магнію

Так звана нормальна концентрація калію та магнію у плазмі крові становить 3,5-5,5 і 0,66-1,07 ммоль/л відповідно. Та чи завжди нормальний рівень є цільовим? Було проведено дослідження щодо вмісту калію у крові та виживаності осіб із хронічною СН (Hoss et al., 2016). За результатами, серед пацієнтів із рівнем даної речовини <3,5 та ≥6 ммоль/л значно зменшувалася виживаність, водночас при 4-5,5 ммоль/л вона різко покращувалася протягом тривалого періоду часу.

Таким чином, цільовим рівнем калію або магнію є їх оптимальний вміст у плазмі крові. Тож досягнення плазматичної концентрації цих мікроелементів >4,0 і >0,84 ммоль/л відповідно допомагає звести до мінімуму ризик інсульту, порушень серцевого ритму, зниження артеріального тиску (АТ), смерті тощо.

Гомеостаз калію

Добова кількість калію становить біля 2,5 г (<100 ммоль/л). Основне надходження мікроелемента в організм відбувається разом з їжею, а основним органом, що регулює його рівень, є нирки (Weir et al., 2015). У нормальному стані це відбувається

за принципом зворотного зв'язку, але нирки регулюють вміст калію протягом декількох годин, тож важливим аспектом є також вплив інших органів. Відомо, що близько 90% калію мають позаклітинне зберігання (у м'язах, печінці, еритроцитах тощо), тоді як у клітинах міститься лише 2% від його загальної кількості.

Калій є природним сечогінним засобом, високий рівень якого знижує АТ шляхом вироблення альдостерону та регуляції натрій- і калійурезу (Burnier, 2018). Натомість при зниженні концентрації калію АТ підвищується.

Отже, у пацієнтів без високого ризику гіперкаліємії показане збільшення споживання калію для зниження АТ.

Фактори ризику гіперкаліємії

Перш ніж рекомендувати пацієнтові збільшити споживання калію, слід оцінити ризик розвитку гіперкаліємії та ретельно контролювати його вміст за потреби. Зокрема, до групи ризику належать:

- хворі, які приймають інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи або інші препарати (триметоприм, сульфаметоксазол, амліорид, триамтерен);
- особи із хронічною хворобою нирок (ШКФ 45 мл/хв/1,73 м²);
- пацієнти, що мають базовий рівень калію в сироватці >4,5 ммоль/л.

Диференціальна діагностика гіперкаліємії ґрунтується на тилах і причині дисбалансу калію (як-то хвороба Аддісона, β-адренергічна блокада, гіпергікемія, приймання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β-блокаторів, низькомолекулярних гепаринів, дігліталісу тощо). Також до розвитку гіперкаліємії можуть призводити інші зовнішні фактори, що пов'язані з аритмією: дігліталісна інтоксикація, брадикардія, електролітний дисбаланс, зокрема натрію та кальцію (Udensi, Tchounwou, 2017).

Причини розвитку гіпокаліємії

Серед причин розвитку гіпокаліємії зустрічаються наступні:

- втрата калію через порушення у шлунково-кишковому тракті, як-то хронічна діарея, аденома товстої кишки тощо;
- внутрішньоклітинний зсув: введення інсуліну, тиреотоксикоз, сімейний періодичний параліч та ін.;
- ниркові втрати калію на тлі синдрому Іценка — Кушинга, вродженої гіперплазії надниркових залоз, первинного гіперальдостеронізму, гіпомагніємії тощо;
- фармакотерапія: тiazидні, петльові та осмотичні діуретики, транзитні засоби, амфотерицин В, пеніциліни у високих дозах, теofilіни тощо.

Електрокардіографічними ознаками гіпокаліємії є депресія сегмента ST, сплюснення зубця T чи його інверсія, подовження інтервалу QT, поява зубця U.

Дефіцит калію та магнію: фактори ризику й симптоми

Факторами ризику гіпокаліємії та гіпомагніємії є жіноча стать, застосування діуретиків, ЦД, зловживання алкоголем, інфаркт міокарда, порушення серцевого ритму АГ, хронічна СН, «швидке»/нерациональне харчування (Schartum-Hansen et al., 2015).

Симптомами дефіциту калію можуть бути обмінні порушення в міокарді, зниження скоротливої функції міокарда, зміни серцевого ритму, м'язова слабкість, тремор, спазми, парестезії, згасання сухожильних рефлексів, ерозивний гастрит, виразкова хвороба, метеоризм, закрп, а також втома та зниження працездатності. Натомість дефіцит магнію проявляється симптомами нестачі калію, коливаннями АТ, підвищеною стомлюваністю, втратою апетиту, головним болем, порушеннями сну, труднощами із пробудженням, відчуттям недосипання, м'язовими посмикуваннями, тремором, судорогами, парестезіями, субфебрилітетом, ознобом, нудотою, сухістю в роті, диспнеєю, діареєю/закрепом, метеоризмом тощо (Барішнікова та співавт., 2019).

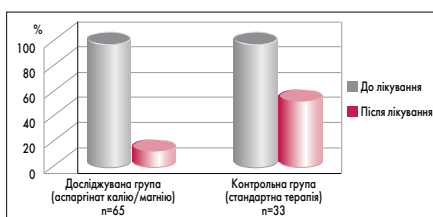


Рисунок. Антиаритмічний ефект препарату Панангін у пацієнтів з ІХС
Примітка: Адаптовано з Zhi et al., 2007.



Т.Г. Гетьман

Корекція електролітних порушень

Вочевидь, електролітні порушення потребують корекції. При цьому відомо, що ймовірність розвитку інсульту зменшується на 13% за умов високого споживання лише магнію, та на 11% — лише калію. Своєю чергою споживання комбінації цих речовин у жінок сприяє зниженню на 28% частоти усіх видів інсульту, на 22% — ішемічного та на 20% — геморагічного (Adebowale et al., 2015).

Чи можна скорегувати рівні даних мікроелементів завдяки їжі? Як відомо, у чоловіків високе споживання лише магнію із продуктами харчування сприяє зниженню ризику інсульту на 13%, а лише калію — на 11%, тоді як їх поєднання — на 21%. Натомість у разі приймання добавок магнію та калію ймовірність інсульту зменшується на 26 та 34% відповідно. Отже, не завжди можна скорегувати рівні зазначених речовин при їх споживанні лише з їжею.

ФП досить часто виникає в ранній післяопераційний період та не пов'язана із кардіологічними втручаннями. Тож перед хірургічним втручанням важливо відкорегувати електролітний баланс, зокрема рівень магнію. Також у пацієнтів із ФП, особливо тих, які отримують соталол, рекомендований ретельний контроль інтервалу QT, вмісту калію в сироватці крові, кліренсу креатиніну та інших факторів ризику аритмії (ESC/EACTS, 2020).

Варто зауважити, що вміст електролітів впливає на когнітивні функції. Встановлено, що сіль магнію порівняно з сіллю натрію значно покращувала неврологічні параметри пацієнтів після інсульту. Передбачається, що невелика кількість добавок магнію та калію можна розглядати як недорогу допоміжну терапію для полегшення неврологічного відновлення у пацієнтів з інсульту навіть після виписки (Pan et al., 2017).

Перевагою препарату **Панангін** є комбінація калію та магнію в одній таблетці, оскільки у 61% випадків гіпокаліємія поєднується із гіпомагніємією (Czop et al., 2007). До того ж калій та магній у вигляді аспарагінату мають такі переваги (Manz, Susilo, 2002; Бромов, 2006; Zhi et al., 2007):

- вища біодоступність порівняно з неорганічними сполуками: 35 vs 8% відповідно;
- сіль (аспарагінат) нейтралізує аміак до сечовини, знижуючи ступінь ураження міокарда при ішемії;
- низька токсичність (LD_{50} >400 мг/кг);
- разом калій, магній та аспарагінат-аніон сприяють захисту міокарда й запобігають розвитку аритмій.

Використання аспарагінату калію та аспарагінату магнію (**Панангін**) приводить до зменшення екстрасистолії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) на 87% (рисунок) (Zhi et al., 2007).

Динаміка екстрасистолії

Варто також підкреслити, що **Панангін** — це препарат, тоді як більшість інших засобів, що містять калій та магній, переважно є дієтичними добавками. Додатковою зручністю препарату **Панангін форте** є приймання не двох, а однієї таблетки (яка містить 280 мг магнію аспарагінату та 316 мг калію аспарагінату) тричі на добу, що забезпечує добову дозу калію та магнію.

Висновки

1. У пацієнтів із порушеннями ритму серця дефіцит калію спричиняє подовження періоду реполяризації з високим ризиком формування тяжких аритмій типу «пірете». Гіпокаліємія збільшує ймовірність виникнення аритмій у пацієнтів з ІХС, СН або гіпертрофією лівого шлуночка.
2. Рекомендовано моніторити вміст калію у плазмі крові та підтримувати на рівні ≥4,0 ммоль/л.
3. Разом калій, магній та аспарагінат-аніон у складі **Панангін** та **Панангін форте** сприяють захисту міокарда й запобігають аритмії.

Підготувала **Олександра Демецька**

Плавікс®
Клопідогрель

MAT-11A-2000255 (03/08/2020)

Антитромбоцитарна терапія: балансування заради життя

У червні 2021 року за підтримки компанії «Санофі» було організовано онлайн-зустріч експертів як платформу для обговорення питань щодо обґрунтованого підходу до вибору антитромбоцитарної терапії (АТТ). У межах заходу були розглянуті тонкощі застосування АТТ при гострих коронарних синдромі (ГКС), індивідуалізація терапії клопидогрелом у пацієнтів із ГКС і при ревазуляризації міокарда, теоретичні та практичні аспекти деескалації, сучасні шкали оцінки ризику й пошук компромісу між ішемічним та геморагічним ризиком.

Алгоритм антитромбоцитарної терапії: огляд сучасних рекомендацій



Завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко зазначив, що алгоритм подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) для осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) базується на тому, чи мало місце інтервенційне втручання/ревазуляризація із використанням аортокоронарного шунтування або медикаментозне лікування. Зокрема, у хворих із високим ризиком зменшено тривалість застосування ПАТТ, що особливо стосується пацієнтів після інтервенційних втручань (ESC/EACTS, 2017). Загалом на тлі високого ризику кровотеч рекомендувано зменшити терміни проведення ПАТТ (ESC/EACTS, 2018).

Алгоритм застосування антитромбоцитарних препаратів у пацієнтів, які підлягають черепно-мозковому коронарному втручанню (ЧКВ), дещо змінюється при гострих станах порівняно зі стабільними хворими. Так, окрім гепаринів під час інтервенційного втручання, незалежно від підйому сегмента ST, можна застосовувати прямий блокуатор тромбіну бівалірудин, а також слід обов'язково оцінювати ризик кровотеч (ESC/EACTS, 2018). Останнє є особливо принциповим моментом у контексті тривалості терапії, вибору препаратів та їх комбінацій.

Відповідно до ступеня ризику кровотеч (низький, високий чи дуже високий) можуть бути використані різні схеми АТТ при ГКС без підйому сегмента ST (NSTEMI) для пацієнтів за відсутності ФП, які потребують ЧКВ (Collet et al., 2020). Однак для цього важливий певний досвід у реальній клінічній практиці. До того ж варто пам'ятати, що рекомендації — це не стандарт лікування, а пошук правильного шляху.

Загалом, на думку спікера, тактика зменшення активності АТТ має сприяти покращенню результатів лікування й балансу між тромботичними/атеротромботичними ускладненнями та тими, що пов'язані з тяжкими кровотечами.

Ризики кровотеч були класифіковані у межах різних досліджень, до того ж розуміння виразності кровотеч відповідно до різних джерел суттєво відрізнялося. Це спонукало американських вчених до розробки власної класифікації (Mehran et al., 2011; Mehran et al., 2020).

У дослідженні TRACER було продемонстровано, що не всі кровотечі мають однаковий вплив на подальший перебіг хвороби. Найбільше значення щодо розвитку інфаркту міокарда (ІМ) або кровотечі >30 днів після ГКС мали шкали BARC3 та BARC5 (Valgimigli et al., 2017). Своєю чергою, згідно з консенсусом консорціуму академічних досліджень щодо високого ризику кровотеч (ARC-HBR), було визначено такі критерії високого ризику кровотеч, які допомагають оцінити ризик у клінічній практиці (Urban et al., 2019):

- великі — хвороби печінки, активний рак, геморагічний діатез, застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК);
- малі — вік, приймання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та стероїдів, попередні кровотечі або трансфузії тощо.

Встановлено, що кровотеча після виписки зі стаціонара корелює зі зростанням смертності від усіх причин (Genegix et al., 2015). При цьому пацієнти з високим ризиком кровотеч виключено або недостатньо представлені у клінічних випробуваннях ПАТТ, тому показники кровотеч протягом одного року дуже відрізняються (Urban et al., 2019). Серед труднощів при організації досліджень за участю хворих із високим ризиком кровотеч виділяють різницю у визначеннях власне високого ризику кровотеч, розмаїття дизайнів та первинних кінцевих точок, а також складність інтерпретації в умовах одночасного використання пристроїв та ПАТТ без урахування даного факту у вигляді мультифакторіального дизайну.

Як зауважив професор, сучасні напрями для індивідуалізації АТТ у пацієнтів із високим ризиком кровотечі включають скорочення ПАТТ, керувану деескалацію (за медичними показаннями), відміну ацетилсаліцилової кислоти (АСК) на тлі застосування тієнопіридинів та ін. (Capodanno et al., 2020).

Питання ризику кровотеч у хворих на ГКС із підйомом сегмента ST після ЧКВ та деескалації ПАТТ



Співголова національного комітету Європейської асоціації інтервенціоністів, провідний експерт відділу кардіології та структурних хвороб серця Слєзького медичного університету в Катовіце (Польща), д. мед. н. Радослав Парма приділив увагу питанням ризику кровотеч у пацієнтів з ГКС із підйомом сегмента ST (STEMI) після ЧКВ та деескалації ПАТТ. Він зазначив, що, відповідно до результатів клінічного випробування із терміном спостереження один рік, кількість сукупних подій була вищою при використанні прасутрелу порівняно з тикагрелором в осіб після первинної ангіопластики із приводу ІМ (Motovska et al., 2018). В іншому багаторандомізованому відкритому дослідженні пацієнтів із ГКС, яким планувалося інвазивне обстеження, випадковим чином розподілили для отримання тикагрелору або прасутрелу.

Було визначено такі кінцеві точки:

- комбінована первинна кінцева точка — смерть, ІМ або інсульт через один рік;
 - основна вторинна кінцева точка безпеки — кровотеча.
- Серед хворих на ГКС із/без підйомом сегмента ST частота смерті, ІМ або інсульту була значно нижчою у групі прасутрелу, ніж тикагрелору, натомість мігнупова кількість серйозних кровотеч різнилася незначно (Schupke et al., 2019).

Своєю чергою у рандомізованому відкритому дослідженні клопидогрелю порівняно з тикагрелором або прасутрелом у пацієнтів віком ≥70 років із ГКС без підйому сегмента ST (POPular AGE) було показано, що клопидогрель є сприятливою альтернативою тикагрелору, оскільки асоційований із меншою кількістю кровотеч без збільшення комбінованої кінцевої точки смерті від усіх причин, ІМ, інсульту і кровотечі. Отже, клопидогрель може бути альтернативним інгібітором P2Y₁₂-рецепторів, особливо для літніх хворих із високим ризиком кровотечі (Gimbel et al., 2020).

Лектор підкреслив, що зазвичай спочатку застосовують агресивніше лікування, а з часом відбувається перехід на менш потужний препарат, при цьому вибір залежить від того, скільки разів на день пацієнт його приймає. Як відомо, на відміну від тикагрелору, який застосовують двічі на добу, клопидогрель та прасутрел приймають один раз на добу, що запобігає пропусканню дози порівняно із дворазовим використанням. Також іноді хворі вказують на небажані явища, що з'являються на тлі застосування тикагрелору та потребують його відміни.

На початкових етапах ГКС після ЧКВ пацієнти потребують подолання ішемії, що часто відбувається за рахунок підвищення ризику кровотечі. Але з часом проблема довгострокових ризиків кровотеч виходить на перший план. В осіб із ГКС унаслідок планового ЧКВ терапія прасутрелом була пов'язана зі значним зниженням частоти ішемічних подій, включно із тромбозом стенту, але підвищенням ризиком великої кровотечі, зокрема фатальної (Wiviott et al., 2007).

Отже, під час гострої фази потрібно блокувати тромботичну активність, тоді як хронічної — запобігати кровотечі. Зокрема, слід використовувати прасутрель або тикагрелор протягом перших 30 днів, а потім проводити деескалацію, застосовуючи комбінацію АСК + клопидогрель.

Слід зауважити, що оцінка функції тромбоцитів має важливе значення (особливо перед кардіохірургічними втручаннями) для усвідомлення ризику кровотечі. У міжнародному багаторандомізованому дослідженні TROPICAL-ACS оцінювали ефективність та безпеку ПАТТ АСК + прасутрел у пацієнтів, яких було госпіталізовано через ГКС.

Хворі були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на такі групи:

- контрольна група — для отримання стандартного лікування прасутрелом протягом 12 місяців;
- група керуваної деескалації — знижувальний лікувальний режим: прасутрел упродовж одного тижня, потім клопидогрель ще один тиждень та підтримувальна терапія

клопидогрелом або прасутрелом із 14-го дня після виписки з лікарні під контролем тестування функції тромбоцитів.

Дослідники дійшли висновку, що керувана деескалація АТТ не поступалася стандартному лікуванню прасутрелом через один рік після ЧКВ із точки зору чистої клінічної користі. Первинною кінцевою точкою була чиста клінічна користь (смерть від серцево-судинних патологій, ІМ, інсульт або кровотеча 2-го ступеня чи вище відповідно до критеріїв BARC через рік після рандомізації). Таким чином, ранню деескалацію АТТ можна розглядати як альтернативний підхід у пацієнтів із ГКС, яким проводять ЧКВ (Sibbing et al., 2017).

Також у субдослідженні було показано можливість деескалації в осіб із цукровим діабетом: використання клопидогрелю дозволяло уникати ішемічних подій та підвищення ризику кровотеч.

При вивченні клопидогрелю або тикагрелору в пацієнтів із ГКС, яким встановлюють стенти нового покоління з лікарським покриттям, через один рік спостереження група клопидогрелю мала нижчу частоту несприятливих церебральних подій та кровотеч (Zocca et al., 2017).

На додачу, пацієнти, які після ІМ та ангіопластики протягом одного місяця отримували комбінацію АСК + тикагрелор, після чого за показниками переохилили на АСК + клопидогрель, продемонстрували кращі клінічні наслідки щодо запобігання розвитку ішемічних подій та кровотеч на тлі застосування клопидогрелю (Klyuk et al., 2021). Таким чином, деескалація ПАТТ після гострого ІМ без оцінки функції тромбоцитів була корисною у цій когорті хворих.

З іншого боку, за даними метааналізу, керований вибір АТТ поліпшив як комбіновані, так і індивідуальні результати ефективності зі сприятливим профілем безпеки (Galli et al., 2021). Отже, деескалація ґрунтується на індивідуалізованому підході.

Своєю чергою було встановлено, що монотерапія клопидогрелом порівняно з АСК протягом періоду хронічного підтримувального лікування після ЧКВ за використанням стентів із лікарським покриттям значно знижувала сукупний ризик смерті від усіх причин, нефатального ІМ, інсульту, повторної госпіталізації внаслідок ГКС і кровотечі 3-го рівня або вище за BARC (Koo et al., 2021).

Підсумовуючи наведене, доктор Парма зазначив, що для узгодження АТТ у пацієнта потрібно розрахувати тромботичний ризик, імовірність кровотечі, а також оцінити випадки несумісності препаратів та прихильності до лікування.

Можливості деескалації ПАТТ



Професор кафедри внутрішніх хвороб №1 та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету, д. мед. н. Дмитро Андрійович Лашук розглянув можливості деескалації ПАТТ. Лектор зауважив, що ЧКВ з імплантацією стенту потребує проведення ПАТТ від 1 місяця до 3 років, що покращує прогноз завдяки зниженню ішемічних подій, але підвищує ризик кровотеч, особливо у пацієнтів із високим ризиком. Близько третини пацієнтів, що підлягають ПКВ, відповідають критеріям високого ризику кровотеч, але їх не було включено до рандомізованих клінічних досліджень.

Варіантами деескалації ПАТТ є:

- проактивна/«превентивна» (до настання несприятливої події);
- реактивна (зміна терапії після виникнення несприятливої події).

При NSTEMI деескалація лікування інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів (наприклад, у разі переходу з прасутрелу або тикагрелору на клопидогрель) може розглядатися як альтернативна стратегія ПАТТ, особливо для пацієнтів із ГКС, які визнані невідповідними для потужного пригнічення тромбоцитів. Деескалацію можна здійснювати некерувано на основні клінічні рішення або з урахуванням тестування функції тромбоцитів чи генотипування CYP2C19 залежно від профілю ризику хворого та наявності відповідних тестів (Iib, A) (ESC, 2020).

Своєю чергою до ситуацій, у яких необхідно розглянути стратегію деескалації, відносять такі, як:

1. Попередні великі кровотечі.
2. Клінічно значущі кровотечі на тлі приймання P2Y₁₂-рецепторів.

Початок на попередній стор.

3. Високий ризик кровотеч, визначений за допомогою шкал.
4. Соціально-економічні фактори (переваги нижчої вартості клопідогрелю та прихильності до лікування).
5. Побічна дія прасутрелю, тикагрелору (особливо задишка, гіперурикемія).
6. Потреба у потрійній терапії за фібриляції передсердь (ФП), тромбозу лівого шлуночка після ІМ, штучні клапани, венозна тромбоемболія.

Аргументами «за» деескалацією є попередні великі кровотечі, анемія, клінічно значущі кровотечі, соціально-економічні фактори, потреба в оральних коагулянтах, побічна дія P2Y₁₂-рецепторів, високий ризик кровотеч тощо. Своєю чергою з-поміж аргументів «проти» варто виділити тромбоз стенту на адекватній ПАТТ, стентування останньої функціонування коронарної артерії, наявність >3 стентів, імплантування 2 стентів у біфуркацію, довжину стенту >60 мм, а також речі каналізації хронічної оклюзії.

Баланс між ішемічним та геморагічним ризиком: чому деескалація ПАТТ важлива?



Професорка кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету, д. мед. н. Сусанна Адольфівна Тихонова підкреслила, що баланс між ішемічним та геморагічним ризиком є великим складною дилемою, оскільки завжди існують контраргументи. Більшість пацієнтів після ГКС, стентування або реваскуляризації через стабільну ІХС отримують традиційну ПАТТ потужними інгібіторами активності тромбоцитів. Однак враховуючи те, що після 2–3-го місяця у хворих ішемічний ризик знижується, а геморагічний зростає, на 150–158-й день приблизно 7 осіб/1000/рік мають велику кровотечу (Costa et al., 2017). Тому цілком доцільно в цей період провести переоцінку геморагічного ризику та, якщо він високий, здійснити деескалацію АТТ. Індивідуальними показаннями для деескалації є такі стани, як анемія, тромбоцитопенія, тяжка цереброваскулярна хвороба, неконтрольовані артеріальний тиск тощо.

Отже, деескалація має певний перелік клінічних показань, та її можна використовувати у клінічній практиці. Це підтверджують результати перспективного багатоцентрового рандомізованого відкритого дослідження TALOS-AMI, присвяченого порівнянню ефективності й безпеки клопідогрелю та тикагрелору в стабілізованих пацієнтів із гострим ІМ після ЧКВ, яким проводили некервану (без використання будь-яких тестів щодо функції тромбоцитів) деескалацію. При цьому, хоча більшість представників азійської раси характеризуються несприятливим генотипом та резистентністю до клопідогрелю, у цій популяції хворих перехід із тикагрелору на клопідогрель продемонстрував більшу користь за первинною кінцевою точкою, як-от ішемічні події, нефатальні інфаркти та будь-які кровотечі за шкалою BARC (Park et al., 2021).

На амбулаторному етапі у певних ситуаціях кардіолог може приймати рішення щодо деескалації. При переході з потужного інгібітора P2Y₁₂-рецепторів на клопідогрель лекторка рекомендувала застосування оригінального препарату ПЛАВІК® (ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»).

Сучасні шкали для оцінки ризику кровотеч у пацієнтів після ЧКВ і ГКС



Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології, професор кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького, д. мед. н., професор Андрій Володимирович Ягєнський розглянув сучасні інструменти для оцінки ризику кровотеч у пацієнтів після ЧКВ і ГКС. Він зауважив, що шкали оцінки ризику ішемії здебільшого визначають тактику інвазивного або неінвазивного втручання. Загалом оцінка ризику в певні терміни за різними методиками варіює. Найцікавішими є шкали оцінки ризику великої кровотечі у стаціонарі при ГКС без стійких підйомів сегмента ST на електрокардіограмі (CRUSADE), шкала для розрахунку ризику геморагічних ускладнень для прийняття рішення про тривалість ПАТТ протягом 12 місяців у пацієнтів після ЧКВ (PRECISE-DAPT), а також академічний дослідницький консорціум із кровотеч (ARC-HBR).

Усі без винятку шкали включають лабораторні показники, але у випадках, коли йдеться про пацієнта зі STEMI,

на них просто не вистачає часу, тож слід використовувати клінічні або анамнестичні параметри оцінки ризику. Зокрема, відповідно до рекомендацій із реваскуляризації міокарда, якщо хворий на ІМ з елеваторного сегмента ST має високий геморагічний ризик, доцільною є ПАТТ комбінацією АСК + тикагрелор/клопідогрель протягом шести місяців. Якщо він незначний – застосовують ПАТТ АСК із прасутрелем, тикагрелором або клопідогрелем протягом 12 місяців (ESC/EACTS, 2018).

Щодо лікування пацієнтів із NSTEMI, прасутрель та тикагрелор призначають незалежно від запланованої стратегії. За високого та дуже високого ризику кровотеч застосовують виключно комбінацію АСК + клопідогрель.

Загалом, як зазначив Андрій Володимирович, усі інструменти мають ті чи інші недоліки, але потрібен баланс між простотою та точністю. Наприклад, якщо шкала має 30 пунктів, то вона буде дуже точною, але абсолютно нежиттєздатною. Спрощена шкала PRECISE-DAPT містить чотири показники та існує у вигляді веб-додатку. Також сьогодні є прості у використанні застосунки ARC-HBR, що дозволяють оцінювати ішемічний та геморагічний ризики.

Таким чином, формалізація оцінки ризику за допомогою шкал дає змогу достатньо чітко визначити пацієнтів із високим ризиком геморагічних ускладнень. Аналіз співвідношення ризику кровотеч та ішемічних подій слід проводити на всіх етапах лікування. Незважаючи на те, що дискусійним залишається питання щодо початкового застосування тикагрелору/прасутрелю у всіх випадках, цілком ймовірно, що в осіб зі значною імовірністю кровотеч за клініко-анамнестичними факторами ризику кровотеч клопідогрель можна застосовувати для ініціації ПАТТ. Наперед йдеться про пацієнтів зі STEMI, коли не завжди є час на лабораторні аналізи.

При цьому із практичної точки зору шкали ARC-HBR та PRECISE-DAPT (або її спрощений варіант) на даний час є оптимальними для вибору тактики АТТ у клінічній практиці для пацієнтів із ГКС.

Проблема прихильності до лікування



Завідувачка кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, д. мед. н., професорка Віра Йосипівна Целуйко зауважила, що окрему проблему становить прихильність до лікування. Якщо раніше після ГКС хворий протягом одного року перебував під наглядом кардіологів, то наразі ним опікується сімейний лікар, що досить часто спричиняє немотивовану та некервану деескалацію. Наприклад, може бути відмінене блокування P2Y₁₂-рецепторів та залишено лише АСК.

Тож якщо у рекомендаціях не буде прописано, що протягом одного року після ГКС за пацієнтом має спостерігати кардіолог, – з цієї точки не зрушати ніколи. Або ж у рекомендаціях при виписці зі стаціонару має бути зазначено, що консультація лікаря-кардіолога з можливістю корекції терапії є обов'язковою через 1, 6 місяців тощо.

Аспекти ПАТТ у пацієнтів із ФП



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов розглянув аспекти ПАТТ у пацієнтів із ФП. Спікер підкреслив, що ключовим пріоритетом є забезпечення ПАТТ хворим, які її потребують, та її належної тривалості, з урахуванням наявних ризиків, зокрема кровотеч.

Стабільним пацієнтам з ішемічною хворобою серця (ІХС) подвійна терапія, яка включає антикоагулянти та антиагреганти, сьогодні не показана. Її застосовують за наявності таких показів, як ГКС або ПКВ. При цьому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) чітко вказано, що хворим, що отримують медикаментозне лікування та яким не було здійснено ПКВ, одразу може бути призначено монотерапію антиагрегантом з урахуванням того, що чимало пацієнтів отримують ПОАК.

Певний інтерес представляє експертний консенсус щодо поєднання антикоагулянтів та антиагрегантів у низці клінічних ситуацій, зокрема при ФП та венозній тромбоемболії, які перенесли ЧКВ, або з атеросклеротичною серцево-судинною хворобою (Kumbhani et al., 2020).

Відповідно до результатів клінічних досліджень, що були оприлюднені протягом останніх восьми років стосовно

ведення пацієнтів, які мають одночасно показання для застосування антикоагулянтів та антиагрегантів, основним (або єдиним) антитромбоцитарним препаратом був клопідогрель. Отже, цей препарат слід розглядати як основний при поєднанні з сучасними ПОАК.

В експертному консенсусі зазначено, що на етапі перед поступленням до лікарні пацієнт отримує АСК, тоді як під час процедури ПКВ призначають клопідогрель у дозі 600 мг. Своєю чергою одразу після втручання продовжують терапію клопідогрелем у дозі 75 мг/добу (за потреби застосовують інгібітори протонної помпи). Щодо тривалого лікування, його термін залежить, з одного боку, від показань (гостра ситуація чи стабільна ІХС), а з іншого – від виду стентів, які було встановлено. За умови ГКС необхідно проводити АТТ протягом 12 місяців, а у разі ІХС можна розглядати різні варіанти, зокрема зменшення тривалості АТТ.

Поява ФП на тлі антиагрегантної терапії, яку було призначено з огляду на різні показання (як-то первинна профілактика, різні локалізації атеросклерозу, ЧКВ тощо), завжди є підставою для призначення антикоагулянтної терапії, при цьому перевагу надають ПОАК. Нерідко у таких клінічних ситуаціях терапію АСК припиняють та починають застосовувати клопідогрель як препарат із найбільшою доказовою базою у пацієнтів, що потребують одночасно як повноцінних високих доз антикоагулянтів, так і АТТ. Тривалість АТТ у цьому випадку визначають за клінічними умовами: перенесеним ГКС та/чи ПКВ.

Загалом АТТ після ГКС у пацієнтів із супутньою ФП передбачає від самого початку (<1 місяць) призначення АСК + клопідогрель + ПОАК (тикагрелор та прасутрель не розглядають), тоді як у термін від 1 до 12 місяців доцільним є застосування комбінації клопідогрель + ПОАК (Rodríguez, Harrington, 2021).

Таким чином, О.Й. Жарінов підсумував, що клопідогрель є ключовим антитромбоцитарним препаратом у ситуації, коли пацієнтові одночасно показані ПОАК та АТТ.

Взгляд даних обсерваційних досліджень тикагрелору, прасутрелю та клопідогрелю



Професорка кафедри внутрішньої медицини ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», д. мед. н. Олена Ахидиївна Коваль висвітлює різноспрямовані дані коротких і тривалих обсерваційних досліджень тикагрелору, прасутрелю та клопідогрелю. За словами спікерки, класичним прикладом загрозової деескалації є реєстр SCOPE, відповідно до результатів аналізу якого було зроблено висновок, що неконтрольований перехід із тикагрелору або прасутрелю на клопідогрель суттєво підвищує частоту основних несприятливих серцево-судинних подій (De Luca et al., 2017). Проте варто зважати на те, що зазначені дані були зібрані до 2017 р., тобто тоді, коли використовували значну кількість стентів першого покоління, а також абсорб-стентів, що спричиняли більш пізні тромбози стентів, але це слід враховувати при інтерпретації результатів.

Тому певний інтерес представляють дані двох нещодавніх обсерваційних досліджень, які свідчать на користь більшої безпеки та порівнянної ефективності використання клопідогрелю у складі ПАТТ (змішана стратегія після ГКС). Зокрема, за даними 30-денного ретроспективного дослідження SWITCH (n=5007), в якому оцінювали реальну госпітальну стратегію антитромбоцитарного переключення після коронарних втручань, стратегія використання нових швидкодіючих і надійних антиагрегантів перед ЧКВ і негайного переходу на довгострокову терапію клопідогрелем є безпечною та ефективною (Soueif et al., 2021).

Своєю чергою дослідження геморагічних ризиків при застосуванні потужних антиагрегантів після ГКС (n=5116) у п'яти англійських госпіталях показало відсутність статистично значущих відмінностей щодо великих кровотеч на тлі лікування тикагрелором порівняно із клопідогрелем. Виняток становила когорта некоронарного шунтування (n=4464), де кровотечі виникали частіше у групі тикагрелору. Загалом було зроблено висновок, що переваги тикагрелору, продемонстровані у клінічних випробуваннях, можуть не спостерігатися у ширшій популяції, що зустрічається у клінічній практиці (Mullen et al., 2021).

У підсумку лекторка зазначила, що недаремно в сучасних рекомендаціях вибір засобу АТТ залишається на розсуд лікаря. Він має діяти досить виважено та використовувати клопідогрель, тикагрелор і прасутрель з метою отримання користі для пацієнтів.

Підготувала **Олександра Демечка**



НА 1357 БІЛЬШЕ ЩАСЛИВИХ МОМЕНТІВ РАЗОМ ІЗ ДІДУСЕМ

ЗАВДЯКИ НАДІЙНОМУ ЗАХИСТУ* ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ НФП

Ксарелто®:

- ефективна профілактика інсульту та в 2 рази нижчий ризик фатальних кровотеч*
- краще збереження функції нирок*

20% зниження ризику смерті від серцево-судинних захворювань (НПТ та ЦД)

Просте та зручне дозування Ксарелто® з високим рівнем прихильності пацієнтів^{1,2}

20 мг 1 р/д 15 мг 1 р/д

Не порушувати встановлений режим прийому. Не змінювати дозу без консультації з лікарем. Не припиняти прийом без консультації з лікарем. Не вживати алкоголь. Не вживати інші препарати без консультації з лікарем. Не вживати інші препарати без консультації з лікарем. Не вживати інші препарати без консультації з лікарем.

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Прогностична роль електролітичних порушень у розвитку серцево-судинних захворювань та можливості їх корекції	3
Антитромбоцитарна терапія: балансування заради життя	5
Клімас: практичний досвід використання у різних клінічних ситуаціях	9
Аритмологія в Україні: сучасний стан, розвиток, досягнення та перспективи	12
Особливості антигіпертензивної терапії у пацієнтів із гіпертонією та ішемічною хворобою серця: місце комбінації телмісартану з амлодипіном	15
Судинний вік як предиктор серцево-судинних ускладнень: можливості діагностики та корекції	27
Особливості ведення пацієнтів похилого віку із фібриляцією передсердь	37
Функціональні проби: звертаємося до підручника	47
Ефективність застосування розувастатину для профілактики венозної тромбоемболії	51
Дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо та референтного препарату EXFORGE HCT® на основі фіксованої комбінації валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду	57
Оцінка ефективності й безпеки двокомпонентних комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням для зниження артеріального тиску	61
Фібриляція передсердь: діагностика та лікування	63

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Ключові аспекти самодопомоги при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю	19
Ефективність та безпека дапагліфлозину на тлі терапії серцевої недостатності	23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Безпека антикоагулянтної терапії у коморбідних пацієнтів	17
Вплив комбінованої терапії амлодипіном та сартанами на перебіг інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу	28
Синдром обструктивного апное сну та артеріальна гіпертензія	31
Хвороба Фабрі: що має враховувати кардіолог при «несерцевому» скринінгу, діагностиці та лікуванні	35
Артеріальна гіпертензія із супутніми факторами ризику: як підвищити ефективність терапії?	39
Канадські рекомендації щодо ведення осіб з ожирінням та пов'язаними з ним ускладненнями	41
Мілдронат® – наднормозологічний препарат для коморбідних пацієнтів	46
Корекція енергодефіциту в пацієнтів із серцевою недостатністю: від гострих до хронічних станів	60

Здоров'я України®

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



У тематичному номері «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» № 3 (76), в матеріалі «Сучасні підходи до лікування гіпертензивного кризу: в центрі уваги урапідил» на стор. 37 були допущені помилки. Виправлений варіант статті читайте за посиланням: <https://tinyurl.com/yfsmrsqx>

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України[®]

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 місяць – 113,55 грн
- на 6 місяців – 338,15 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA28305299000026001000107530 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

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 нирково-замісної 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. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерії 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 ЖдановаСвідоцтво 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

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.

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: вересень 2021 р.
Замовлення № 130092021. Наклад 15 000 прим.

Юридічно підтверджений наклад

Оптимізувати платежі: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Код ЄДРПОУ 41393830 Пр UA28305299000026001000107530

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299

Платник:

П.І.Б.

Платити індекс та адресу 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.

Оптимізувати платежі: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Код ЄДРПОУ 41393830 Пр UA28305299000026001000107530

Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299

Платник:

П.І.Б.

Платити індекс та адресу 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

КВИТАНЦІЯ

Касир

Клівас: практичний досвід використання у різних клінічних ситуаціях

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною інвалідності та смертності в усьому світі. Ефективна профілактика, спрямована на запобігання розвитку як ССЗ у здорових осіб, так і серцево-судинних (СС) катастроф у кардіологічних хворих, є одним із основних завдань сучасної медицини. У рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (ACC) та Американської асоціації серця (АНА) 2019 р. із первинної профілактики ССЗ основну увагу приділено первинній профілактиці у дорослих пацієнтів для зниження ризику розвитку саме атеросклеротичних ССЗ. Своєю чергою в оновленій настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з атеросклерозу (EAS) 2019 р. щодо менеджменту хворих на дисліпідемію з метою зниження СС-ризиків основними терапевтичними мішенями та задачами щодо профілактики ССЗ визначено, зокрема, корекцію рівня холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Як відомо, препаратами першого вибору для досягнення вказаних цілей є статини, серед яких розувастатин посідає провідні позиції. На фармацевтичному ринку України представлено генеричний препарат розувастатину Клівас (ACINO) із підтвердженою біоеквівалентністю оригінальному розувастатину. Редакція ВД «Здоров'я України» збирала у даному матеріалі думки та практичний досвід застосування Клівасу в умовах реальної клінічної практики від провідних експертів.

Оригінальний розувастатин чи генерик: що обрати?



Наталія Володимирівна Бездітко, д. мед. н., професорка кафедри фармакоелектроніки Національного фармацевтичного університету МОЗ України (м. Харків), зауважила, що статини, або інгібітори ГМГ-КоА-редуктази на сьогодні є найпоширенішою і найбільш вивченою групою препаратів, які використовують для зниження рівня ХС ЛПНЩ, із доведеною здатністю знижувати кардіоваскулярну захворюваність і смертність (Toth, Banach, 2019). До свого піввікового ювілею статини заслужили називатися «зірками» кардіологів як препарати, що здатні не лише модифікувати симптоми, але також впливати на прогноз ССЗ.

Хоча всі статини показали статистично значуще зниження ризику ССЗ і загальної смертності при первинній профілактиці, між окремими препаратами цієї фармакологічної групи є певні відмінності. Зокрема, низку переваг має розувастатин. В останніх метааналізах підтверджено такі ефекти препарату:

- потужну гіполіпідемічну дію у пацієнтів європеїдної та азійської раси (Zhang et al., 2020);
- ефективність при поєднанні ССЗ і цукрового діабету (ЦД) (Zhang et al., 2020);
- здатність знижувати ризик рецидивуючої венозної тромбоемболії (Joseph, 2021; Wallace, 2017);
- вплив на запальні біомаркери і біомаркери згортання крові (Alemlu Ashuro et al., 2021).

Окрім того, дослідження за участю понад 4,5 млн осіб, проведені у період пандемії COVID-19, продемонстрували здатність розувастатину достовірно знижувати ризик госпіталізації хворих (Israel et al., 2020).

Усі зазначені вище переваги розувастатину – це властивості його молекули. Своєю чергою клініцисти призначають хворим не молекули, а конкретні препарати, що відрізняються один від одного. На даний час на фармацевтичному ринку України представлено понад 20 препаратів розувастатину, які можна розділити на дві нерівні групи – оригінальний засіб і його копії (генерики). Слід зазначити, що генерики дешевші за оригінальні препарати. Тож у контексті терапії, яку слід проводити тривалий час (у разі статинів – пожиттєво), мрія лікаря і пацієнта – мати високоякісний генеричний засіб, який за клінічними характеристиками не поступається оригіналу.

Професорка наведена об'єктивні критерії якості генеричного препарату:

1. Якість сировини.
2. Технологія виробництва, що відповідає сучасним вимогам.
3. Біоеквівалентність оригінальному препарату.
4. Позитивні результати клінічних досліджень, отримані у певного контингенту пацієнтів.

З огляду на ці критерії розглянемо вітчизняний препарат Клівас (таблетки містять по 10 і 20 мг розувастатину), виробник – український завод лікарських засобів «Фарма Старт», що входить до складу швейцарської групи компаній «Асіно».

Вартість субстанції розувастатину для виробництва таблеток може відрізнятися у кілька разів, що свідчить про різницю у її якості. ТОВ «Фарма Старт» використовує виключно якісну і перевірену сировину, сертифікати про яку можна запросити у представництві компанії.

У 2019 р. завод «Фарма Старт» отримав європейський сертифікат GMP, який підтверджує, що всі етапи виробництва препаратів відповідають міжнародним стандартам, і дозволяє продукції компанії виходити на європейський фармринок. На даний час на виробничому майданчику АСІНО в Україні здійснюється швейцарський контроль якості на всіх етапах із використанням новітньої апаратури.

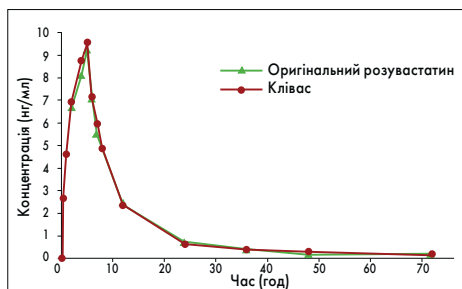
Для того щоб розувастатин міг вільно всмоктуватися з таблетки, вона повинна легко розпадатися, розчинитися у рідинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і без перешкод вивільняти діючу речовину. На цю функцію істотно впливають допоміжні речовини, які становлять більш як 90% від маси таблетки розувастатину. Аналогічне вивільнення діючої речовини розувастатину кальцію з оригінального препарату (Крестор) і Клівасу доведено у відповідному дослідженні.

Найважливішою характеристикою якості таблетованого генерика є його біодоступність і пов'язана з нею біоеквівалентність. Основні критерії біоеквівалентності – ступінь і швидкість всмоктування препарату, час досягнення його максимальної концентрації у крові та її значення. На ці показники суттєво впливають допоміжні речовини і технологія виробництва. За наявними міжнародними нормами, біоеквівалентність може вивчатися *in vivo* (за участю здорових добровольців) та *in vitro* (процедура біоїв'язу) із використанням тесту на розчинність. Допускається порівняння як з оригінальним препаратом, так і з генериками, що довели свою біоеквівалентність до оригіналу. Розуміло, що залежно від варіанта дослідження доказовість ступеня подібності генерика до оригіналу відрізняється. Про наявність біоеквівалентності та варіанти проведення дослідження можна дізнатися в загальнодоступному довіднику еквівалентності лікарських засобів «Rx index».

Біоеквівалентність Клівасу до оригінального розувастатину (Крестор) було підтверджено у клінічному дослідженні з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів за участю 20 здорових добровольців. Згідно з отриманими результатами, спостерігався повний збіг кривих залежності «концентрація – час» (рисунком).

Доведена біоеквівалентність із високим ступенем ймовірності дозволяє припускати, але не гарантує, аналогічну до оригіналу клінічну ефективність і безпеку генерика. Тому особливо цінним є проведене компанією «Фарма Старт» дослідження «Чисті судини», метою якого було вивчити ефективність переведення осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) з інших статинів (за їх недостатньої ефективності) на розувастатин (Клівас). У дослідженні взяли участь 435 лікарів та 9317 хворих на ІХС. Отримані результати підтвердили потужний ліпідознижувальний потенціал, хороший профіль безпеки і доцільність переходу пацієнтів з ІХС на лікування Клівасом (у разі неефективності попередньої статинотерапії) (Мищенко Л.А., 2016).

Таким чином, як вважає Н.В. Бездітко, Клівас – генеричний розувастатин високої якості за доступною ціною, що забезпечує ефективну терапію і комплексне лікування пацієнтів. Прихильність хворих до лікування підкріплюється стабільною соціальною програмою «3 турботи про співвітчизників» компанії АСІНО в Україні, яка триває вже понад 15 років.



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

Ефективність гіполіпідемічної терапії: проблема реальна чи надумана?



Як засвідчив Володимир Миколайович Яворський, к. мед. н., кардіолог КНП «Консультаційно-діагностичний центр» Подільського району м. Києва, доказом для «статиноскептиків» того, що гіполіпідемічна терапія працює, є хоча б той факт, що випадків класичної стенокардії напруги, як за даними літератури, так і у власній практиці, наразі зустрічається значно менше, ніж 20-30 років тому. Відповідно до останніх рекомендацій щодо менеджменту осіб із гострим коронарним синдромом (ГКС), частота стенокардії напруги спостерігається у менш ніж 15% хворих загальної когорти зі стабільними формами ІХС (ESC, 2020).

Та чи завжди призначене лікування статинами є дієвим, і взагалі, що означає поняття «ефективність статинотерапії»? Насправді, це відсоток пацієнтів, які досягли цільових показників ХС ЛПНЩ, від загальної кількості пролікованих хворих. Тому вислів видатного вітчизняного вченого, академіка, професора Г.В. Дзяка про те, що «непризначення статинів за показаннями є лікарською помилкою», на думку Володимира Миколайовича, слід доповнити: «Непризначення статинотерапії та відсутність контролю її ефективності є лікарською помилкою».

Чому це так актуально? Тому що лише третина пацієнтів, які приймають статини, досягають цільових норм ХС ЛПНЩ (ESC/EAS, 2019).

Також вельми актуальними є такі запитання: «Чому ефективність статинів у реальній клінічній практиці значно нижча, ніж вказана в офіційних інструкціях для медичного застосування лікарських засобів?», «Що найбільше впливає на ефективність гіполіпідемічної терапії, та які це існують методи її покращення?»

Спершу розглянемо основні причини, що зумовлюють недостатню ефективність статинотерапії (Morales et al., 2018).

1. *Перша група причин* – це соціальні фактори та особливості психології пацієнта. Сюди можна віднести також економічні чинники, коли хворі не у змозі купувати потужні статини або приймати їх в адекватних дозах. Часто незадовільний комплекс пацієнтів асоційований із порушенням когнітивних функцій, які виникають внаслідок хронічної недостатності мозкового кровотоку.

2. *Друга група причин* пов'язана з лікарями. Менш ніж третина пацієнта кардинально відрізняється від такої у клініциста. Існують багатотомні видання із вивчення психології споживачів різних товарів та послуг. Для пацієнта фразі лікаря, що статин потрібно приймати щоденно і постійно, часто означає, що препарат слід приймати, аж поки не закінчиться остання таблетка у придбаній упаковці. На думку спікера, краще вказувати дату проведення наступної ліпідограми, після якої вирішуватиметься питання корекції дози або потреби у комбінованій гіполіпідемічній терапії. Такий підхід забезпечує кращу ефективність, зокрема, завдяки ліпшому комплексному лікуванню хворих.

3. *Третя група причин* пов'язана із супутніми генетично детермінованими патологіями. Це сімейні дисліпідемії та генетично детерміновані порушення ліпідного обміну, а також ЦД.

4. *Четверта група причин* полягає у проблемі розчинності статинів, зокрема розувастатину кальцію. Розчинність є одним із важливих параметрів для досягнення бажаної концентрації лікарського засобу в системному кровотоці для отримання необхідної фармакологічної відповіді. Якщо лікарські засоби погано розчинні у воді, то за такої ситуації часто потрібні вищі дози препаратів для досягнення терапевтичних концентрацій у плазмі після перорального прийому. Низька розчинність у воді є основною проблемою при розробці рецептур нових хімічних сполук. Покращення цього параметра забезпечується шляхом підбору оптимальних допоміжних речовин або зміни лікарської форми препарату.

Більшість ліків є слабокислими або слаболужними, тож мають погану розчинність у воді. Існує біофармацевтична класифікація розчинності та всмоктуваності фармацевтичних препаратів Biopharmaceutic Classification System (BCS). Згідно із загальноприйнятою градацією, розувастатин кальцію є речовиною, яка погано розчиняється у воді та належить до другого класу BCS (Kamble, 2014).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Таким чином, швидкість абсорбції та біодоступність розувастаніну кальцію залежать саме від допоміжних речовин, що входять до складу таблеток та здатні покращувати розчинність. При розробці препарату **Клівас** виробником багато уваги було приділено саме складу таблеток для забезпечення стабільності лікарського засобу протягом строку придатності, покращення його розчинності завдяки додаванню залужуючих агентів, а також поєднання з розчинним наповнювачем (манітом).

Залучення, які містяться в лікарському засобі **Клівас**, забезпечують кращу розчинність розувастаніну кальцію. Зокрема, карбонат кальцію – природний, нетоксичний, екологічно чистий наповнювач, який гарно розчиняється в кислому середовищі та покращує розчинність діючої речовини у препараті, що в результаті має позитивний вплив на вивільнення діючої речовини лікарського засобу (Donnadieu, 2020).

Окрім цього, карбонат кальцію запобігає гігроскопічності, що зумовлює твердість таблетки та стабільність діючої речовини протягом всього терміну придатності препарату. Тож склад **Клівасу** забезпечує високу біодоступність активної речовини, що підтверджено дослідженням біоеквівалентності з оригінальним продуктом.

Яке це має клінічне значення? У згаданому вище відкритому проспективному дослідженні «Чисті судини» було продемонстровано, що на тлі терапії розувастаніном компанії **ACINO** відсоток пацієнтів, які досягли цільових норм, був більшим, ніж при застосуванні розувастанінів інших виробників (Мищенко Л.А., 2016).

На завершення В.М. Яворський озвучив такі висновки:

1. При вивченні інструкції для медичного застосування лікарських засобів слід звертати увагу на допоміжні речовини. Краще використовувати ті препарати розувастаніну кальцію, які містять у складі допоміжних речовин залужуювачі. Розувастаніну кальцію **Клівас** містить такі залужуювачі.

2. Наявність ефективного залужуювача дозволяє розраховувати на досягнення очікуваної біоеквівалентності та заявленої в інструкції для медичного застосування лікарського засобу гіполіпідемічної ефективності навіть у пацієнтів із коморбідною патологією та на тлі приймання інгібіторів протонної помпи.

3. При застосуванні препарату **Клівас** частка хворих, які досягли цільових норм, була достовірно більшою, ніж у разі лікування розувастанінами інших виробників.

Безпека застосування розувастаніну: важливий аспект гіполіпідемічної терапії



Наталія Олександрівна Шурдюк, кардіолог КНП «Тячівська консультативна поліклініка», зазначила, що на сьогодні не виникає сумнівів у доцільності призначення статинів для первинної та вторинної профілактики кардіо- і цереброваскулярних захворювань (рівень доказовості А) (ACC/AHA, 2019; ESC/EAS, 2019). Проте у реальній клінічній практиці постає питання вибору безпечного статину та його оптимальної дози, щоб максимально дотримуватися співвідношення користі й ризику. В європейських рекомендаціях із лікування дисліпідемії цілий розділ присвячений безпеці статинів (ESC/EAS, 2019).

Побічна дія цієї групи препаратів із боку печінки оцінюється за активністю у плазмі крові аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), які на практиці використовують для визначення функціональних порушень печінки. Ці показники контролювалися у всіх клінічних дослідженнях статинів (Остроумова О.Д., 2017). На основі отриманих даних у європейських настановах чітко прописано:

- у разі підвищення рівня АЛТ більш ніж утричі лікування статинами протипоказане; також призначення статинів має обмеження при активній фазі захворювання печінки, міопатії та у разі вагітності;
- АЛТ необхідно контролювати через 8-12 тижнів після початку гіполіпідемічної терапії або корекції дози;
- після завершення підбору дози статину регулярний контроль АЛТ на час лікування не рекомендований і має виконуватися лише за наявності показань.

Слід зазначити, що підвищення рівня трансаміназ спостерігалось дуже рідко – у 0,5-2% пацієнтів, які приймали статини, і мало дозалежний характер. Окрім того, помірне підвищення рівнів трансаміназ (від верхньої межі норми до трикратного значення) достовірно не пов'язане зі справжньою гепатотоксичністю чи порушенням функції печінки (Кочуев Г.І., 2021).

Міопатія як побічний ефект терапії статинами – одна із найчастіших причин їх відміни. Ступінь виразності міопатії може варіювати від безсимптомного підвищення рівня креатинфосфокінази у крові до небезпечного для життя рабдоміолізу, тому варто пам'ятати про можливість її виникнення. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, на міалгію скаржаться приблизно 5-7% пацієнтів, які приймають статини. Рабдоміоліз є надзвичайно рідкісним, із частотою виникнення 0,44-0,54 випадку на 10 тис. осіб за рік (Драпкіна О.М. та співавт., 2015).

У 2020 р. на Всесвітньому кардіологічному конгресі відбулися великі ліпідні дебати. У висновках заходу задекларовано, що медикаментозне ураження печінки, пов'язане із прийманням статинів, зустрічається вкрай рідко (>2 випадків / 1 млн пацієнто-років), а при зіставленні результатів клінічних випробувань із 1993 по 2003 рр. відсоток хворих із м'язовою симптоматикою був таким самим, як у групі плацебо (ACC, 2020).

З огляду на те, що побічні ефекти статинів, зокрема ризик підвищення АЛТ та розвиток міопатії, дозалежні, «ідеальним» статином є той, який забезпечує необхідне зниження рівня ХС ЛПНЩ у мінімальних дозах. При порівнянні статинів було продемонстровано, що найефективнішою молекулою цієї групи є розувастанін. Ефективність та безпека терапії розувастаніном при зіставленні з іншими статинами добре вивчені у контрольованих клінічних дослідженнях, як-от COMETS, LUNAR, MERCURY-I, SOLAR, STELLAR, що входять до програми **GALAXY** (Stalenhoef et al., 2005; Pitt et al., 2012; Schuster et al., 2004; Insull et al., 2007; Jones et al., 2004).

Наталія Олександрівна зауважила, що у власній клінічній практиці вона часто застосовує генеричний препарат розувастаніну **Клівас** (ACINO), який продемонстрував повну біоеквівалентність оригінальному розувастаніну і має відповідний профіль безпеки (Зупанець І.А. та співавт., 2021).

Прихильність пацієнта до терапії статинами як один із найважливіших критеріїв ефективності ліпідознижувальної терапії



Марія Іванівна Брокарська, кардіолог МЦ «Лелека» (м. Житомир), підкреслила, що, згідно з даними офіційної статистики й ВООЗ, інфаркти та інсульт є проблемою не лише в Україні, але й у світі, при цьому їх частота зростає (особливо під час пандемії COVID-19). За її словами, у своїй практиці вона широко використовує статинотерапію розувастаніном **Клівас** у середній добовій дозі 10-20 мг. Через чотири тижні лікування розувастаніном майже у 80% пацієнтів спостерігається нормалізація показників ліпідного спектра як за рахунок зниження атерогенних фракцій, так і зростання ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Більшість хворих відзначають сприятливий переносимість розувастаніну, що, безперечно, збільшує прихильність до лікування. Кількість зареєстрованих

побічних ефектів, переважно загального характеру (нудота, головний біль, слабкість), які не потребували відміни препаратів, становила 1,2% (Мищенко Л.А., 2016).

Стосовно безпеки розувастаніну слід додати, що результати програми **GALAXY** (включає 29 досліджень за участю 170 тис. пацієнтів) із ретельним аналізом параметрів переносимості й безпеки дозволяють повністю закрити дискусію про безпеку розувастаніну щодо печінки, нирок, міопатії та ризику розвитку рабдоміолізу. Це доведено даними масштабних випробувань розувастаніну із твердими кінцевими точками (**AURORA**, **CORONA**, **JUPITER**), в яких протягом 2-5 років спостерігали за більш ніж 20 тис. пацієнтів, що отримували статинотерапію.

Важливими є також плейотропні ефекти розувастаніну, як-от (Кочуев Г.І., 2021):

- покращення функцій ендотелію;
- протизапальна дія;
- антитромботичний вплив;
- імунomodulatory ефект;
- антиоксидантні властивості.

Додатковою зручністю та ще одним доказом оптимального профілю безпеки розувастаніну, на думку М.І. Брокарської, є його можливість застосування у дітей після 10 років із первинною, сімейною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією.

Правила ефективної ліпідознижувальної терапії – особистий клінічний досвід

Перед призначенням того чи іншого статину необхідно оцінити ризик розвитку небезпечних СС-катастроф. Обов'язковою є корекція способу життя: пацієнтів слід переконувати кинути курити, не зловживати алкоголем, збільшувати фізичну активність при малорухомом способі життя, звести до мінімуму легкозасвоювані вуглеводи, особливо з гідрогенізованого пальмового олію, зменшити споживання жирних сортів м'яса, контролювати глюкозу крові, щоб запобігти розвитку ангіопатії на етапі предіабету і ЦД, намагатися обмежити стресові ситуації, за наявності гіпотиреозу – досягти еутиреозного стану, нормалізувати роботу печінки.

Пацієнти дуже високого СС-ризиків потребують інтенсивної статинотерапії. Застосування розувастаніну у дозі 20 мг дає можливість ефективного контролю ХС ЛПНЩ та зниження його рівня до цільового ($\leq 1,4$ ммоль/л) у хворих на ІХС (ESC, 2019).

Слід наголосити, що прихильність до лікування статинами в Україні дуже низька, але багато у чому залежить від клініста. Якщо пацієнтові доступно пояснити про ризик виникнення у нього СС-катастрофи, ймовірність регулярного приймання препаратів збільшується. На жаль, часто сімейні лікарі та лікарі іншого фаху рекомендують короткотривале застосування статину курсами по 2-3 місяці, хоча науково доведено, що статинотерапія має бути постійною. Потім дуже важко переконати пацієнта, що потрібно продовжувати лікування, адже кожен чує те, що хоче чути, до того ж навряд чи у когось є бажання приймати ліки пожиттєво.

За словами Марії Іванівни, у своїй практиці вона неодноразово стикалася із хворими, які навіть після стентування через деякий час самовільно відміняли статини, що призводило до потреби в аортокоронарному шунтуванні через рік або пізніше. Багато пацієнтів, які лікуються по 10-15 років і є прихильними до постійного застосування **Клівасу**, шоразу на прийомі запитують: «Може вже щось відмінити?». Через ЗМІ багато людей отримують інформацію про значну кількість побічних ефектів та придумують для себе сотні причин, чому не приймати статини.

Як зазначила лікарка, крім контролю ліпідограми у власній практиці вона використовує доплерографію судин брахіоцефальної зони для оцінки атеросклеротичного ураження, рівня атерогенності бляшок і переконалася, що регулярне приймання **Клівасу** в необхідній дозі сприяє регресу атеросклеротичних бляшок. Коли пацієнт бачить позитивні результати під час УЗД, це також покращує комплаєнс.

Отже, збільшити прихильність до лікування статинами частково можуть як лікарі, так і свідомі пацієнти, які хочуть жити без інфарктів та інсультів.

До проблеми профілактики та лікування ССЗ: вибір оптимального генеричного статину



Вікторія Сергіївна Конькова, к. мед. н., завідувачка відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), підкреслила, що хвороби серця залишаються провідною причиною смерті на планеті, проте ніколи ще вони не забирала так багато життів, як тепер. За даними ВООЗ, протягом останніх 20 років число випадків смерті від ССЗ зросло більш ніж на 2 млн і сьогодні на частку хвороб серця припадає 16% усіх летальних випадків у світі.

Таблиця. Зіставлення **Клівасу** та препарату порівняння за складом

Лікарські засоби	Клівас	Препарат порівняння
Діючі речовини	Розувастанін кальцію	Розувастанін кальцію
Наповнювач		Лактоза безводна
Наповнювач	Маніт [Е 421]	
Дезагрегант, покращує розчинність	Натрію кроскармеллоза	
Дезагрегант		Целюлоза мікрокристалічна
Залужнювач	Кальцію карбонат	Відсутній
Дезагрегант		Кросповідон
Наповнювач, дезагрегант	Магнію стеарат	Магнію стеарат
Залужнювач	Натрію карбонат безводний	Відсутній
Залужнювач	Магнію гідроксид	Відсутній
Наповнювач (кварц)	Кремнію діоксид колоїдний водний	Кремнію діоксид колоїдний безводний

Невтішні прогнози щодо зростання смертності від ССЗ на найближчі 10 років представлені АНА — до 2030 р. показник перевищить 23,5 млн.

Така статистика з усією очевидністю демонструє необхідність підвищення глобальної уваги до проблем профілактики та лікування ССЗ, посилення спрямованості на корекцію способу життя пацієнтів, боротьбу з курінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю.

Основою патогенетичного лікування атеросклерозу та його проявів є корекція дисліпідемії: зниження рівня загального ХС, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ. У пацієнтів із високим та дуже високим СС-ризиком цільові показники ліпідограма (ХС, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ) можуть бути досягнуті за призначення розувастатину, що чинить потужний і швидкий ліпідознижувальний ефект. Встановлено, що вже у початковій дозі 10 мг/добу розувастатин знижує ХС ЛПНЩ на 46%, а в добовій дозі 20 мг — більш ніж на 52% (Міщенко Л.А., 2016). У численних дослідженнях (зокрема, Orion, METEOR, ASTEROID, SATURN, REVERSAL) показано позитивний вплив розувастатину на регрес атеросклеротичного процесу в коронарних і сонних артеріях, а також кардіоваскулярну захворюваність і смертність (Auroga, CORONA, JUPITER, LUNAR). Отримані дані випробувань продемонстрували переваги молекули розувастатину перед іншими статинами.

На даний час на фармринку представлено велика кількість генеричних препаратів із молекулою розувастатину. Рациональний вибір лікарем-практиком конкретного статину завжди ґрунтується на низці факторів, що характеризують лікарський засіб: ефективності, доступності, безпеці. Цим вимогам, як вже було зазначено, відповідає генеричний препарат розувастатину **Клівас** (ACINO).

Ще одним вагомим аргументом на користь раціональної заміни оригінального, але дорогого (або іншого генеричного) розувастатину на **Клівас** є той факт, що даний препарат включений у довідник еквівалентності лікарських засобів «Rx index». У цьому виданні представлено понад 100 генеричних препаратів із діючою речовиною розувастатин, однак серед них лише деякі мають дані з біоеквівалентності. Водночас зазначено, що за результатами проведеного клінічного дослідження з вивчення біоеквівалентності **Клівас** (20 мг) має код В 1.1. Таким чином, на підставі аналізу фармакокінетичних і фармакоеквівалентних показників **Клівас** є ефективним і безпечним генериком, що відповідає усім вимогам біоеквівалентності до оригінального препарату та доступним у ціновому сегменті.

В.С. Конькова зазначила, що прогнози і якість життя пацієнта із ССЗ залежить від його прихильності до лікування. Тому для клініста дуже важливо досягти довірчих стосунків із хворим та переконати у необхідності тривалого приймання статинів, оскільки гіполіпідемічний ефект настає не відразу, а припинення лікування знову призведе до дисліпідемії, прогресування атеросклерозу і підвищення ризику СС-ускладнень. На допомогу лікарів-практиків постійно діє соціальна підтримка для українського пацієнта, яку проводить в аптечній мережі компанія ACINO: за купівлі упаковки препарату **Клівас** пацієнт отримує додатково 10 днів безкоштовного лікування, що забезпечує підвищення прихильності до терапії статинами.

Наявність двох дозувань (10 та 20 мг) забезпечує можливість індивідуалізувати ліпідознижувальну терапію, уникнути небажаних побічних ефектів при оптимально підбраному, ефективному дозуванні розувастатину. Довіра до препарату як у лікаря, так і в пацієнта підсилює швейцарська якість сировини, яка використовується для виробництва препарату **Клівас**.

Таким чином, призначаючи якісний, із доведеною біоеквівалентністю, ефективний, безпечний і при цьому доступний генеричний препарат **Клівас** в індивідуально підбраній дозі, лікар може бути впевнений у досягненні цілей профілактики атеросклерозу, активному догляді й захисті кожного пацієнта від можливих ускладнень ССЗ.

Застосування **Клівасу** при хронічній хворобі нирок



Як зауважила **Олена Валеріївна Ковальчук**, к. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої медицини № 3 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, хронічна хвороба нирок (ХХН) має різноманітну етіологію, але зрештою призводить до розвитку ССЗ. Незважаючи на хронічний та підступний перебіг ХХН, смертність даної когорти пацієнтів частіше зумовлена СС-ускладненнями, а не розвитком кінцевої стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН). Дисліпідемія є одним із ключових зв'язувальних механізмів між розвитком ХХН та ССЗ, та її лікування — серед ключових напрямів у лікуванні коморбідних хвороб. До останнього часу взаємозв'язок дисліпідемії та ХХН був досить дискусійним. Вічне запитання: що первинно, а що вторинно — дисліпідемія призводить до прогресування ХХН, чи дисліпідемія є наслідком прогресування ХХН?

Згідно з останніми рекомендаціями ESC/EAS (2019), для покращення прогнозу, тривалості та якості життя пацієнтів необхідно проводити гіполіпідемічну терапію всім хворим відповідно до групи ризику. Всі пацієнти із ХХН 3-ї стадії, у котрих швидкість клубочкової фільтрації становить 60–30 мл/хв/1,73м², відносяться до групи високого або дуже високого ризику СС-ускладнень; такі хворі мають отримувати ефективну статинотерапію зі зниженням ЛПНЩ до 1,8 та 1,4 ммоль/л відповідно або більш ніж на 50% від вихідного рівня.

Крім того, у рекомендаціях ESC/EAS (2019) вказано, що найефективнішою молекулою статинів є розувастатин. У відомих дослідженнях (STELLAR, RADAR, CORALL, PULSAR, MERCURY-1) було доведено ефективніше зниження ХС ЛПНЩ на тлі застосування розувастатину порівняно з іншими статинами (аторвастатином, правастатином) та безпеку використання даної молекули.

Маштабним дослідженням, яке привернуло увагу більшості науковців та лікарів щодо ефективності розувастатину, було JUPITER (2010 р., n=17795, тривалість — два роки). У пацієнтів із помірною ХХН, які отримували 20 мг розувастатину, спостерігалось зниження на 45% ризику інфаркту міокарда, інсульту, госпіталізації із приводу нестабільної стенокардії, кардіоваскулярної та загальної смертності на 44%. Ці результати стали поштовхом для введення у настанови з лікування осіб із ССЗ, ЦД та ХХН рекомендацій із застосування розувастатину і дало змогу ефективніше й безпечніше лікувати дані категорії хворих. Статинотерапія у пацієнтів із ХХН протипоказана лише тим хворим, які знаходяться на діалізі або після трансплантації нирок.

Взірцем вітчизняної статинотерапії є **Клівас**. За словами О.В. Ковальчук, саме його вона обирає для своїх пацієнтів із ССЗ. Виробництво **Клівасу** повністю відповідає стандартам якості європейської GMP.

Безпека **Клівасу** пов'язана, зокрема, із будовою молекули розувастатину — вона гідрофільна з мінімальним метаболізмом у печінці та надзвичайно низьким ризиком взаємодій з іншими ліками. Також команда компанії ACINO створила ефективний соціальний проєкт — програму підтримки пацієнтів. Усі ці фактори загалом вплинули на те, що хворі стали прихильнішими до терапії **Клівасом** і тому краще досягають цільових рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ. А гарантія швейцарської якості препарату від компанії ACINO надає ще більше впевненості в якості й безпеці застосування **Клівасу**.

Клівас і зниження ризику венозних тромбозів



Кардіолог КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр», к. мед. н. Вікторія Кравчук нагадала, що венозний тромбоз — гостре захворювання, яке розвивається внаслідок посилення згортання крові у просвіті вени. Якщо тромботичний процес локалізований у глибоких венах нижньої кінцівки, клубових венах або нижній порожнистій вені, виникає небезпека появи тромбоемболії легеневої артерії. Тромботичні ураження глибоких та поверхневих вен діагностують у 10–20% населення (Li, Zhang, 2014). Венозний тромбоз є третьою за поширеністю причиною загальної смертності та найчастішою причиною лікарняної летальності (Heit et al., 2002). Приблизно 10–15% випадків тромбозів глибоких вен ускладнюються філопатою голівки тромба, а у 37% із них розвивається тромбоемболія легеневої артерії (Діценко С.М., 2010).

Упродовж останнього десятиліття активно проводять дослідження з використання плейотропних ефектів статинів для профілактики венозних тромбозів (Nguyen et al., 2013). З'ясовано, що їх протизапальні, антипроміотичні, антитромботичні, кардіо- та нейропротекторні властивості розвиваються незалежно від інтенсивності зниження рівня ХС ЛПНЩ (Wang et al., 2013).

Із 2000 р. розпочалися дослідження впливу статинів на зниження ризику розвитку венозного тромбозу (Khemasuwana et al., 2011). Цей протективний механізм дії статинів пов'язаний з їх протизапальною дією, оскільки однією з причин виникнення венозних тромбозів є активація протизапальних факторів, а також зі зниженням агрегації тромбоцитів, коагуляції та покращенням ендотеліальної функції (Undas, 2014; Wang et al., 2013). У 2008 р. були опубліковані результати одного із наймасштабніших рандомізованих контрольованих випробувань — JUPITER, мета якого полягала у визначенні ефективності розувастатину щодо первинної профілактики СС-катастроф. У субаналізі цього дослідження було показано, що застосування розувастатину в добовій дозі 20 мг знижувало ризик розвитку венозного тромбозу на 43% порівняно із плацебо.

У березні 2021 р. були оприлюднені результати об'єднаного аналізу рандомізованих контрольованих досліджень HOPE-3 та JUPITER. Їх метою було вивчення зв'язку між прийманням розувастатину та ризиком появи венозного тромбозу. За даними метааналізу цих випробувань було встановлено, що застосування розувастатину асоційоване зі значним пропорційним зменшенням імовірності венозного тромбозу на 47%, а його ефект послідовний як за наявності, так і за відсутності у пацієнтів клінічних факторів ризику, пов'язаних із розвитком венозного тромбозу.

Новим захворюванням, перебіг якого поєднується із виникненням венозних тромбозів, є COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2. Тромботичні події, переважно емболії легеневої артерії, трапляються приблизно у третині пацієнтів і пов'язані з тяжким перебігом патології та підвищеною смертністю (Lu et al., 2021).

X.J. Zhang et al. (2020) виявили потенційне зниження смертності від усіх причин у пацієнтів із COVID-19, які отримували терапію статинами. У ретроспективному дослідженні, проведеному в Китаї, найкращі результати продемонстрували аторвастатин та розувастатин за рахунок профіліпідемічної та антикоагулянтної дії. Саме ці статини можна використовувати разом із протівірусними препаратами без ризику розвитку рабдоміолізу.

Вікторія Кравчук поділилася, що у своїй практиці серед статинів найчастіше обирає розувастатин **Клівас** як ефективну статинотерапію, якості якої вона довіряє. Препарат довів свою ефективність у межах профілактики та для регресу наявного венозного тромбозу, а також зменшення кількості його рецидивів за рахунок виразних плейотропних ефектів.

Розгляд клінічного випадку



Сергій Володимирович Романенко, к. мед. н., кардіолог МЦ «Техномед» (м. Дніпро) зазначив, що однією з поширених у клінічній практиці проблем при лікуванні дисліпідемії в пацієнтів високого / дуже високого ризику залишається недосагнення ними цільових рівнів ХС ЛПНЩ навіть за умови застосування статинотерапії високої інтенсивності. Розглянути можливі шляхи розв'язання цієї проблеми дозволяє клінічний приклад із власної практики лікаря.

Пацієнт М., 63 роки. Два місяці тому переніс планове стентування коронарних артерій та отримав 40 мг/добу аторвастатину. В результаті статинотерапії у хворого виявлено зниження ХС ЛПНЩ із 3,2 до 1,7 ммоль/л, що становить близько 47% від вихідного рівня та є цілком відповідним для молекули й дози застосовуваного статину. Разом із тим, обидві первинні цілі, сформульовані в діючих рекомендаціях ESC/EAS (2019) щодо лікування дисліпідемії (зниження ХС ЛПНЩ більш ніж на 50% від початкового та менш ніж 1,4 ммоль/л), залишаються не досягнутими.

Розв'язати цю проблему можна у декілька способів, як-то:

- ескалація аторвастатину до максимальної дози;
- перехід на інший статин;
- комбінована гіполіпідемічна терапія (додавання езетимибу).

Щодо останнього варіанта — пацієнт, імовірно, не є наразі кандидатом для комбінованої терапії, оскільки у настанові ESC/EAS (2019) такий підхід не рекомендовано до вичерпання всіх можливостей статинотерапії. Крім того, призначення додаткового препарату може негативно вплинути на прихильність до терапії — як унаслідок збільшення вартості лікування, так і за рахунок розширення поліфармації, і без того значущої у хворого на ІХС після коронарного стентування. Подвоєння дози аторвастатину також не видається оптимальним рішенням, з урахуванням відомого та універсального для статинів «правила 6%», згідно з яким навіть при застосуванні максимальної дози аторвастатину неможливо досягти цільового ХС ЛПНЩ.

Найбільш прийнятним кроком видається перехід із 40 мг аторвастатину на розувастатин у еквівалентній дозі 20 мг. Така тактика ґрунтується як на результатах рандомізованих клінічних випробувань, так і на даних реєстрів реальної клінічної практики. Так, у дослідженні CORALL (2005) розувастатин був достовірно ефективнішим за аторвастатин у популяції хворих на ЦД, які досягли зниження ХС ЛПНЩ до 54% vs 48% від вихідного рівня (p<0,05). Подібні результати були отримані в масштабному метааналізі VOYAGER (2010), за даними якого ліпідзнижувальний ефект 20 мг розувастатину був зрівняним із 80 мг аторвастатину та статистично значуще переважав останній у дозі 40 мг (p<0,001). Оприлюднені S.J. Lewis et al. (2016) результати реальної клінічної практики продемонстрували додаткове зниження ХС ЛПНЩ на 21% при переводі пацієнтів високого ризику з 40 мг аторвастатину на 20 мг розувастатину.

Тож, як вважає С.В. Романенко, у наведеному клінічному прикладі найбільш прийнятним шляхом подальшого лікування є перехід пацієнта на 20 мг розувастатину з можливістю подальшого титрування дози або додавання езетимибу за потреби.

Таким чином, генеричний препарат розувастатину **Клівас** (ACINO) є одним із найчастіше і очікує призначуваним статинам серед українських лікарів. Це зумовлено доведеною біоеквівалентністю до оригінального розувастатину, високою ефективністю та прийнятним профілем безпеки. Крім того, довіру як лікарів, так і пацієнтів **Клівас** здобув за рахунок високої швейцарської якості сировини та належних стандартів виробництва, які підтверджені європейським сертифікатом GMP.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

UA-CLIV-PUB-092021-067

Аритмологія в Україні: сучасний стан, розв'язання та перспективи

За ініціативою ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України» та ГО «Всеукраїнська асоціація аритмологів України» 19-21 травня 2021 року відбулася XI науково-практична конференція Асоціації аритмологів України в режимі онлайн на інтернет-платформі cardiohub.org.ua. Провідні фахівці галузі аритмології представили сучасні лікувальні-діагностичні стратегії та поділилися власним досвідом терапії пацієнтів із різноманітними порушеннями серцевого ритму. Учасниками конференції стали лікарі різних спеціальностей, як-от загальна практика – сімейна медицина, кардіологія, електрофізіологія, неврологія, функціональна діагностика тощо.

З вітальним словом до учасників конференції звернулися віце-президент та академік НАМН України, президент Всеукраїнської Асоціації кардіологів України, директор ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Володимир Миколайович Коваленко та віце-президент і академік НАМН України, президент Асоціації серцево-судинних хірургів України, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», д. мед. н., професор Василь Васильович Лазоринишинець.

Вітчизняна інвазивна аритмологія: сучасний стан галузі



Співголова Всеукраїнської Асоціації аритмологів України, завідувач відділу аритмії серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов розповів про сучасний стан вітчизняної інвазивної аритмології. За його словами, на сьогодні у нашій країні застосовують абсолютно всі методики інвазивної аритмології, що й в усьому світі.

Загалом за 2020 р. було здійснено 9381 інтервенційне аритмологічне втручання. Цей показник є дещо нижчим порівняно із 2019 р. (9869 процедур).

Зокрема, в Україні на 1 млн населення в середньому імплантують 147 штучних водіїв ритму серця (ШВРС). За рекомендаціями ВООЗ, даний показник має становити не менш як 200 на 1 млн населення. В Україні до 2013 р. спостерігалася зростання кількості імплантацій ШВРС, а потім з економічних причин відбулося певне зменшення, хоча наразі ситуація дещо покращилася. Так, за 2020 р. було імплантовано 6176 ШВРС, 70% з яких – двокамерні.

Не менш важливою для українців є проблема своєчасного виявлення хворих, які потребують імплантації ШВРС. Необхідно звертати увагу лікарів на скарги пацієнтів, які можуть бути пов'язані з постійною або інтермітентною брадикардією. Зокрема, це запаморочення, синкопе або пресинкопе, втомлюваність, дратівливість, порушення когнітивних функцій, задишка, нерегулярне серцебиття тощо. У нашій державі діє Закон України від 16.10.2012 № 5460-VI про імплантацію електрокардіостимуляторів (ЕКС), відповідно до якого врегульоване питання щодо закупівель ШВРС.

Головними тезами міжнародних рекомендацій стосовно імплантації ШВРС є:

1. Відсутній фіксований показник частоти серцевих скорочень (ЧСС), нижче за який показано імплантацію ШВРС. При цьому основне значення при прийнятті рішень має зв'язок брадикардії з симптомами.

2. Виправданню є спроба зафіксувати електрокардіограму (ЕКГ) під час появи симптомів. Безперечно, імплантацію ШВРС показано пацієнтам з атріовентрикулярною (АВ) блокадою II або III ступеня незалежно від симптомів (I, C).

3. Важлива роль інвазивної аритмології у лікуванні серцевої недостатності (СН). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016), найсучаснішим методом терапії пацієнтів із СН та повною блокадою лівої ніжної пучка Гіса (БЛНПГ) є ресинхронізаційна терапія (РСТ). Зокрема, РСТ рекомендовано хворим на СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) зі зниженою (менш ніж 35%) фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та БЛНПГ із тривалістю комплексу QRS >150 мс незважаючи на адекватне медикаментозне лікування (I, A).

Як зазначив Олег Сергійович, у нашій країні спостерігається позитивна динаміка щодо кількості імплантацій 3-камерних електрокардіостимуляторів із функцією стимуляції (CRT-P) та дефібрилятора (CRT-D) у тих хворих. Загалом 2020 р. українським пацієнтам було імплантовано 303 пристрої.

Що стосується імплантації кардіовертерів-дефібриляторів (ІКД) з метою первинної та вторинної профілактики раптової серцевої смерті (РСС) у пацієнтів із шлуночковими аритміями, також спостерігається позитивна динаміка щодо збільшення їх кількості. За минулий рік в Україні було здійснено 260 таких процедур.

Оновлені стратегії ведення пацієнтів із фібриляцією передсердь

У наступній доповіді професор О.С. Сичов представив основні аспекти настанови ESC (2020) щодо ведення осіб із фібриляцією передсердь (ФП). За словами спікера, поява цих рекомендацій торік стала однією з основних подій в аритмології. Так, було запропоновано так званий підхід ABC у лікуванні ФП, де: А – антикоагуляція та профілактика інсульту; В – кращий контроль симптомів; С – супутні захворювання та контроль факторів серцево-судинного ризику.

Важливою складовою контролю симптомів ФП є контроль ЧСС. Зокрема, у проспективному дослідженні було показано, що підвищена ЧСС (>75 уд./хв) у спокої збільшує імовірність РСС у 3,8 рази в чоловіків середнього віку (Jouven et al., 2001). У рекомендаціях ESC (2020) зазначено, що в пацієнтів із ФП та ФВ ЛШ ≥40% препаратами першого вибору для контролю ЧСС є β-блокатори (ББ), верапаміл або дилтіазем, а в осіб із ФП і ФВ ЛШ <40% – ББ та/або дигоксин (I, B). При цьому у вагітних із ФП для контролю ЧСС рекомендовані селективні ББ (I, C).

Фармакологічну кардіоверсію ФП показано лише гемодинамічно стабільним пацієнтам після оцінки тромбоемболічного ризику (I, B). Така процедура є найефективнішою у разі пароксизму ФП, що виник нещодавно. З метою медикаментозної кардіоверсії рекомендоване внутрішньовенне (в/в) введення вернакаланту (крім пацієнтів із гострим коронарним синдромом [ГКС] або тяжкою СН), або флекаїніду, або пропафенону (за умови відсутності структурної хвороби серця).

Слід зазначити, що в осіб із тяжкою структурною хворобою серця або СН для медикаментозної кардіоверсії рекомендоване в/в введення аміодарону (I, A). Також в окремих хворих із виразною симптоматикою та нечастими (від одного разу на місяць до одного разу на рік) епізодами ФП амбулаторно можна використовувати підхід «таблетка в кишені», тобто пероральне приймання антиаритмічного препарату в навантажувальній дозі. Для цього потрібно перевірити безпеку такої стратегії в умовах стаціонара.

Невідкладну електричну кардіоверсію доцільно застосовувати в пацієнтів із ФП у разі гемодинамічної нестабільності або швидкого погіршення гемодинамічних показників (I, B). Що стосується тривалого утримання синусового ритму, в рекомендаціях ESC відзначено можливість призначення дронадарону в осіб із ФП та нормальною або незначно зниженою ФВ ЛШ, а також при ішемічній хворобі серця (ІХС) чи клапанній патології (I, A). Безумовно, найскладнішими є пацієнти із СН зі зниженою ФВ ЛШ, у яких для довготривалого контролю ритму необхідно використовувати аміодарон (клас рекомендацій I).

Проблема поєднання ФП та ГКС



Продовженням розгляду теми ФП у світі нових рекомендацій ESC 2020 р. став круглий стіл, в якому взяли участь провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін та старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології серця, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова (ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України). Доповідачі акцентували увагу слухачів саме на проблемі поєднання ФП та ГКС.

Відомо, що ФП, яка виникає на тлі ГКС відразу або у відтермінованому періоді, збільшує детальність із ГКС практично вдвічі. Аналіз великої кількості досліджень за 2011–2015 рр. щодо коморбідності ФП і ГКС продемонстрував, що ФП, яка виникає після інфаркту міокарда (ІМ) відстрочено, значно погіршує прогноз таких пацієнтів (Rene et al., 2014; Chao et al., 2015).

Варто зауважити, що будь-яка ФП (вперше виникла та вже наявна до ГКС) підвищує ризик як ішемічних, так і геморагічних подій (Zeymer et al., 2020).

У разі виникнення пароксизму ФП на тлі ГКС насамперед слід оцінити гемодинамічні показники. За умови стабільної гемодинаміки негайну електроімпульсну терапію не проводять. За відсутності гострої СН або гіпотензії слід починати із контролю ЧСС шляхом в/в введення ББ. Серед антиаритміків для медикаментозної кардіоверсії у таких пацієнтів препаратом вибору є аміодарон, основним протипоказанням для застосування якого при невідкладному стані є виразна гіпотензія (I, C). Рекомендована навантажувальна доза аміодарону становить 5 мг/кг маси тіла хворого, розчиняється у 250 мл 5% розчину глюкози і вводиться за період від 20 хв до 2 год.

У симпомних пацієнтів після перенесеного ГІМ та за відтермінованої ФП варіантом вибору для довгострокового контролю ритму є аміодарон у комбінації з ББ. При постійній формі ФП насамперед призначають ББ, які за потреби можна поєднувати з дигоксином. У разі недосягнення цільової ЧСС (в осіб з ІМ бажаною є ЧСС <90 уд./хв) та поєднання ФП зі шлуночковою аритмією доцільне додаткове застосування аміодарону.

Не менш важливим є питання антитромботичного лікування у пацієнтів із ГКС та ФП. Відповідно до настанови ESC (2020) щодо ведення пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST за наявності ФП (оцінка за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥1 бал у чоловіків та ≥2 балів у жінок), слід призначити потрійну антитромботичну терапію протягом тижня після виникнення ГКС із наступним переходом на подвійну з використанням прямого орального антикоагулянту (ПОАК) у рекомендованих дозах з метою профілактики інсульту та один із антитромботичних препаратів, переважно клопідогрель (I, A). При цьому припинення застосування антитромботичних препаратів у хворих на ФП, які приймають ПОАК, можливе через рік після виникнення ГКС (I, B). Використання тікагрелору або прасутрелу в складі потрійної антитромботичної терапії не рекомендоване (III, C).

Як зауважили лектори, рекомендації Американського коледжу кардіології (ACC) 2021 р. щодо ведення пацієнтів із ГКС та ФП абсолютно співпадають щодо вибору антитромботичної терапії за настановою ESC 2020 р. стосовно лікування осіб із ГКС без елевачії сегмента ST.

Інвазивні процедури в аритмології



Завідувач електрофізіологічної лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, лікар-кардіолог вищої категорії Сергій Володимирович Лизобуб розповів, які пацієнти з аритміями потребують інвазивного лікування згідно з останніми міжнародними настановами. Зокрема, це рекомендації ESC 2019 р. щодо ведення пацієнтів із суправентрикулярними тахікардіями, рекомендації ESC 2020 р. стосовно ведення хворих на ФП та настанови ACC 2018 р. з імплантації ЕКС.

Одним із найчастіших порушень серцевого ритму, яке потребує інвазивного лікування, є тріпотіння передсердь (ТП). У цьому випадку ефективність радіочастотної катетерної абляції (РЧА) становить 96%. При цьому як короткотривале лікування може бути використана електроімпульсна або медикаментозна терапія, якщо РЧА на момент виникнення аритмії для пацієнта недоступна.

За умови наявності додаткових шляхів проведення збудження у пацієнтів можуть розвиватися орто- та антидромні тахікардії. У таких хворих дуже небезпечною є поява ФП, оскільки існує загроза виникнення шлуночкової тахікардії або фібриляції шлуночків. При цьому необхідно проводити РЧА додаткових шляхів проведення, але спершу – відновити синусовий ритм.

За словами Сергія Володимировича, АВ-вузлова тахікардія переважно виникає у жінок. Механізм її розвитку полягає у циркуляції імпульсів між повільним та швидким шляхом проведення АВ-вузла. Найефективнішим методом лікування АВ-вузлової реципрокної тахікардії також є РЧА.

В останніх рекомендаціях ACC (2018) з імплантації ЕКС стосовно дисфункції синусового вузла зазначено, що найчастіше вона пов'язана із віковим прогресуванням фіброзу тканини синусового вузла та міокарда передсердь, який його оточує. Наявність нічної брадикардії зумовлює необхідність скринінгу апное сну. При цьому не існує встановленого мінімуму ЧСС або тривалості паузи, коли вже рекомендовано імплантацію ЕКС.

Зупинка синусового вузла (пауза >6 с) у більшості випадків є симптоматичною та потребує імплантації ЕКС.

Проте за наявності таких пауз, зафіксованих під час голтерівського моніторингу ЕКГ в абсолютно асимптомного пацієнта, можна застосувати тактику динамічного спостереження.

У хворих із АВ-блокадою II ступеня Мобіті 2 та III ступеня (не зумовленою зворотними чи фізіологічними причинами) постійну стимуляцію рекомендовано незалежно від симптомів.

Основи проведення нестандартних процедур в арсеналі лікаря-електрофізіолога

Іншу доповідь С.В. Лизогуб присвятив основним моментам проведення нестандартних процедур в арсеналі лікаря-електрофізіолога. У рекомендаціях ESC (2020) щодо ведення пацієнтів із ФП зазначені її модифіковані (АГ, надмірна маса тіла тощо) та немодифіковані (стать, вік тощо) фактори ризику, які також відіграють важливу роль в осіб із такі-бради-синдромом. Останній характеризується чергуванням нападів тахісистої та синусової брадикардії.

У разі ФП дисфункція синусового вузла може розвиватися внаслідок високої частоти передсердних імпульсів. При цьому важливо диференціювати синусову брадикардію як результат дисфункції або відмови синусового вузла та власне медикаментозну брадикардію. У таких пацієнтів перед вибором певної лікувальної тактики слід виключити вплив антиаритміків (як-то аміодарон, соталол, ББ, пропанорм тощо) на роботу синусового вузла.

За умови наявності такі-бради-синдрому можливими є дві лікувальні стратегії:

- ізоляція легеневих вен;
- імплантація ШВРС.

Ізоляцію легеневих вен зазвичай застосовують у молодих пацієнтів, без супутньої патології, з пароксизмальною формою ФП, коли відбувається самовільне відновлення синусового ритму. Надалі ця процедура позбавить пацієнтів приймання антиаритмічних засобів.

Імплантація ЕКС є доцільною у пацієнтів старшого віку, за наявності клінічної симптоматики, синкопе в анамнезі, тривало персистувальної форми ФП. Однозначно перевагу імплантації ШВРС слід віддавати у разі розвитку ФП на тлі брадикардії, оскільки попередження нападів брадикардії за допомогою ЕКС може позбавити хворого пароксизмів ФП.

Нестандартною клінічною ситуацією нерідко стає ТП, що виникає внаслідок АВ-блокади. Так, потрібно пам'ятати про ТП із великим ступенем проведення (6:1 або 7:1), коли на ЕКГ реєструється одне шлуночкове скорочення за наявності 6 чи 7 хвиль F. У таких пацієнтів за допомогою анти-тахікардіотичної стимуляції по передсердях вдається відновити синусовий ритм.

Крім того, доповідач зазначив, що нестандартними процедурами у практиці електрофізіолога він вважає оновлення систем стимуляції. Найпопулярніший ЕКС – VVI, тобто той, який знаходиться у шлуночках і гарантує шлуночкові скорочення. Проте у більшості пацієнтів із цим ЕКС виникає так званий стимуляторний синдром, за якого спостерігається знижена толерантність до фізичних навантажень, що пояснюється однаково незмінною ЧСС (в середньому 60 уд./хв) як у спокої, так і при навантаженні. У таких випадках необхідні оновлення ЕКС на двокамерний ЕКС, який синхронізує скорочення передсердь та шлуночків, в результаті чого контроль ЧСС стає фізіологічним, кардіоресинхронізаційна терапія, або His-стимуляція.

Кардіостимуляція у лікуванні СН



Основні сучасні варіанти реалізації фізіологічної електричної стимуляції серця висвітлює у своїй промові завідувач відділення ультразвукової, клініко-інструментальної діагностики та міні-інвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України» (м. Харків), д. мед. н. Дмитро Євгенович Волков. Спікер зауважив, що 1958 р. вперше було виконано тимчасову ендокардіальну стимуляцію та імплантовано епікардіальний пейсмейкер. У середині 70-х рр. з'явилися двокамерні ЕКС як перший етап фізіологічної стимуляції у вигляді синхронізації роботи передсердь та шлуночків. А вже 1994 р. електрофізіолог Szezech запропонував метод РСТ, що стало революційною віхою у лікуванні пацієнтів із СН.

Сучасним продовженням розвитку електрофізіологічних методів впливу на серце стали методики стимуляції провідної системи серця (ПСС), а саме стимуляції пучка Гіса та ЛНПГ.

У чому ж полягає феномен стимуляції ПСС? Досить часто можна спостерігати декілька морфологій комплексу QRS. Тому для розуміння порогів стимуляції різних структур ПСС необхідно перевіряти їх і на спеціальному програматорі, і при реєстрації звичайної ЕКГ.

Слід зазначити, що на даний час у сучасних міжнародних рекомендаціях високий рівень доказовості метод стимуляції ПСС ще немає (II, А та II, В у американських та європейських рекомендаціях відповідно), оскільки відсутні масштабні клінічні дослідження. Проте практичний досвід як іноземних, так і вітчизняних електрофізіологів (в Україні – це професор Ю.І. Карпенко) свідчать про успішні

результати при використанні методів стимуляції ПСС у лікуванні хворих на СН.

Дмитро Євгенович підкреслив, що на сьогодні в їхній клініці вже виконано 22 процедури стимуляції ПСС. При цьому варіанти стимуляції ЛНПГ розглядалися як ефективніші. У багатьох пацієнтів використовували комбінацію традиційної РСТ зі стимуляцією ПСС, що створювало більш шанси отримати ефективну ресинхронізацію ЛШ. Стимуляцію правого шлуночка застосовували найчастіше у тих хворих, кому було показано ІКД.

Із власного досвіду доповідач відзначив, що імплантація електроду в тоншу частину міжшлуночкової перегородки (МШП) приводить до достовірного й виразнішого зменшення тривалості комплексу QRS, ніж у товщу її частину (142 ± 15 vs 153 ± 17 мс).

Комбінація епікардіальної стимуляції ЛШ та стандартної гісової стимуляції є найбільш доцільною в тих хворих, у яких традиційна РСТ не приносить відмінних результатів.

Роль РСТ у лікуванні СН



Завідувач відділу хірургії складних порушень серцевого ритму та електрокардіостимуляції в рентгеноопераційному Національного інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова (м. Київ), д. мед. н. Валерій Павлович Залевський охарактеризував роль РСТ у лікуванні СН. Лектор нагадав слухачам, що практично половина пацієнтів із СН є симптомними. При цьому в 30% таких хворих під час ЕКГ реєструється БЛНПГ, що суттєво погіршує внутрішньосерцеву гемодинаміку. В нормі збудження охоплює обидва шлуночки за досить короткий проміжок часу (20–25 мс), а при БЛНПГ цей період значно подовжується (≥ 120 мс). Як наслідок, спостерігаються втрата скоротливої функції задньої стінки ЛШ та формування її аневризми.

За рахунок бівентрикулярної стимуляції:

- усувається внутрішньошлуночкова асинхронія;
- нормалізується механічна робота серця;
- значно покращується систолічна функція міокарда (в окремих випадках ФВ ЛШ збільшується майже вдвічі за невеликий період часу).

- спостерігається суттєве зменшення мітральної регургітації.

Однією із основних передумов успіху РСТ є ретельний відбір пацієнтів. Зокрема, під час реєстрації ЕКГ у таких хворих повинні фіксуватися широкий комплекс QRS (> 130 мс) та повна БЛНПГ. Важливим фактором, який негативно впливає на результати РСТ, є рубцева тканина в зоні, де заплановано імплантацію електрода (Bleeker et al., 2006). Тому вибір оптимального місця ритмоведення ЛШ, оптимізація програми ритмоведення та ресинхронізації ЛШ, безумовно, покращують ефективність РСТ.

Також Валерій Павлович зауважив, що сьогодні, на його думку, стимуляція правого шлуночка має відійти у минуле, оскільки слід стимулювати виключно ПСС. Це пов'язано з тим, що швидкість проведення імпульсу її структурами набагато вища, ніж у нервових волоках скелетної мускулатури. Тому нещодавно з'явився і наразі активно розвивається новий метод РСТ – стимуляція ЛНПГ.

Стимуляція ПСС: актуальні тенденції



Про сучасні тенденції в методиці стимуляції ПСС продовжив розповідати керівник регіонального центру кардіохірургії Одеської обласної клінічної лікарні, завідувач обласної внутрішньої медицини № 1 із курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету, д. мед. н. Юрій Іванович Карпенко. Протягом останнього десятиліття стрімко зростає науковий і практичний інтерес до методів безпосередньої стимуляції ПСС – прямої стимуляції пучка Гіса та ЛНПГ. На відміну від класичної РСТ та стимуляції правого шлуночка, пряма стимуляція ПСС не змінює геометрію активності лівого та правого шлуночків, а у пацієнтів із повною БЛНПГ дає можливість відновити природну геометрію активності ЛШ, а також, відповідно, форму й ширину комплексу QRS.

Перші оперативні втручання щодо стимуляції пучка Гіса розпочали виконувати ще 20 років тому. Так, в 18 осіб із постійною формою ФП, вузьким комплексом QRS, початково зниженою ФВ ЛШ ($< 40\%$) провели стимуляцію пучка Гіса та деструкцію АВ-вузла. В результаті було відзначено достовірне збільшення ФВ ЛШ з 20 ± 9 до $31 \pm 11\%$ (Desmukh et al., 2000).

На сьогодні, як вважає Юрій Іванович, домінує саме інтерес до стимуляції ЛНПГ. Засновником цієї методики можна вважати американського електрофізіолога Ruzgzhendhi Vajayaratnam (Інститут Серця Гейтсвілла, штат Пенсильванія, США). Він активно впроваджує методику стимуляції ЛНПГ у клінічну практику і вже опублікував чимало наукових робіт із цього приводу.

У 2019 р. стимуляцію ЛНПГ було успішно проведено у 56 пацієнтів із нормальною функцією ЛШ, дистальним

ураженням ЛНПГ та показаннями для антибрадикардитичної стимуляції. При цьому спостерігалася зміна «геометрії» комплексу QRS – із широкого до вузького (Hou et al., 2019).

Доказова база відносно стимуляції ПСС тривалий період взагалі була відсутня. Але цього року навесні нарешті було опубліковане невелике клінічне дослідження за участю 50 пацієнтів із симптомною СН зі зниженою ФВ ЛШ $< 35\%$ та БЛНПГ. Було підтверджено переваги стимуляції пучка Гіса порівняно із класичною 3-камерною стимуляцією серця (Vinther et al., 2021).

Також доповідач зауважив, що 2,5 роки тому методики стимуляції ПСС почали застосовувати у їхній клініці. Було виконано 148 таких процедур у хворих на тяжку СН. Найточнішим предиктором раннього або віддаленого результату є глобальний поздовжній стрейн, який після процедури збільшувався практично вдвічі. Загалом технічно успішної стимуляції ПСС, що полягала у нормалізації комплексу QRS або досягненні його ширини менш як 120 мс, резолуції блокади ЛНПГ, зменшенні механічної систоли ЛШ, було досягнуто у 86% пацієнтів.

Треба підкреслити, що за допомогою методів РСТ можна нормалізувати швидкість проведення збудження по ПСС у ЛШ, і відповідно, досягти його правильної «геометрії», скорочення механічної систоли та збільшення періоду діастолі.

Роль інтраопераційної ехокардіографії при імплантації електродів в ділянці ЛНПГ

Наталія Володимирівна Павлінова, лікар-функціоналіст регіонального центру кардіохірургії на базі Одеської обласної клінічної лікарні, охарактеризувала роль інтраопераційної ехокардіографії (ЕхоКГ) під час імплантації електродів в ділянці ЛНПГ у хворих із показаннями для проведення РСТ. Доповідачка вважає, що інтраопераційна ЕхоКГ є оптимальним методом для оцінки достовірності результатів повної ресинхронізації ЛШ.

ЕхоКГ дозволяє вирішити низку важливих питань, серед яких:

1. Аналіз анатомії та фізіології МШП, її щільності (наявність гіпертрофії або фіброзу), зон фіброзних кілець, довжини сегментальної ступки трикуспідального клапана (ТК), наявності регургітації на ТК.
2. Контроль початкової позиції електрода.
3. Контроль досягнення електрода ендокарда ЛШ.
4. Оцінка механічної систоли ЛШ.

Новим ЕхоКГ-показником є щільність МШП, що вимірюється у пікселях. Він допомагає визначити найбільш оптимальну зону МШП, куди здійснюватиметься імплантація електрода.

Динамічними ЕхоКГ-показниками є:

- глобальний поздовжній стрейн;
- септолатеральна затримка (OWS);
- амплітуда петлі;
- напрута.

Зменшення тривалості септолатеральної затримки до 100–120 мс вказує на хорошу ефективність ресинхронізації.

Повторно стандартну ЕхоКГ, під час якої обов'язково оцінюють стабільність положення електрода, виконують наступного дня після ресинхронізації серця, а також через тиждень, 1, 3, 6 та 12 місяців. Правильність розташування електрода обов'язково треба підтверджувати у двох ЕхоКГ-позиціях (як-то 4-камерна апікальна та парастернальна позиція по короткій осі).

Також у межах цього секційного засідання було представлено перші результати двох клінічних випадків імплантації електродів в ЛНПГ. Оперативне втручання спільно виконували професор Ю.І. Карпенко та лікар-кардіолог вищої категорії С.В. Лизогуб в електрофізіологічній лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Процес даних процедур демонструвався в онлайн-режимі.

Перший пацієнт – чоловік 65 років із діагнозом ІХС: атеросклеротичний кардіосклероз, постійна форма ФП, тахісистолический варіант, СН ІІВ стадії, НУНА ІІІ. Другий пацієнт – чоловік 75 років із діагнозом ІХС: післяінфарктний кардіосклероз (2014), АВ-блокада І ступеня, повна БЛНПГ, СН ІІВ стадії зі зниженою ФВ ЛШ.

Відповідно до клінічних діагнозів, ці два хворі абсолютно різні, оскільки тяжкість стану першого переважно зумовлена тахікардіоміопатією, а другого – перенесенням ІМ із значним зниженням скоротливої здатності ЛШ, що без застосування методів РСТ фактично потребує трансплантації серця.

Після проведеного втручання в обох пацієнтів спостерігалось значне покращення систолічної функції ЛШ. Так, у першого ФВ ЛШ зросла із 32 до 42%, а у другого – із 19 до 28%. Отримані успішні результати свідчать про високу ефективність стимуляції ПСС, зокрема ЛНПГ в осіб із тяжкою СН, а також створюють передумови для подальшого розвитку цих методик та їх активного впровадження у клінічну практику.

Таким чином, програма всіх трьох днів науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України була надзвичайно насиченою та цікавою. Безумовно, цей визначний захід став важливою сходинкою безперервного професійного розвитку лікарів різного фаху.

Підготувала Людмила Онищук





Телміста®

Телміста® Н, HD

Телдіпін®

телмісартан

Таблетки по 40 мг; 80 мг

телмісартан/гідрохлоротіазид

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

телмісартан/амлодіпін

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 25 мг гідрохлоротіазиду; Телміста HD: 80 мг телмісартану та 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма. Таблетки.** Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ 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. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Холестатичні та біліарні обструктивні порушення. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Рефрактерна гіпокаліємія, гіперкаліємія. Годування груддю. Симптомна гіперурикемія (подагра). Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Побічною реакцією, що спостерігалась часто, було запаморочення. Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі в поодинокі випадках (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), а також спостерігалась гостра ниркова недостатність. Артеріальна гіпотензія, інфекція верхніх відділів дихальних шляхів, інфекція сечостатевого тракту, анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, посилення або активація системного червоного вовчка, гіперчутливість, гіпокаліємія (у діабетичних пацієнтів), тривога, безсоння, депресія, кашель, вертиго, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання, сухість у роті, метеоризм, астенія, свербіж, посилене потовиділення, висипання, біль у грудях, біль у спині, судини м'язів, міалгія, підвищення креатиніну в крові. **Спосіб застосування.** Слід приймати препарат Телміста Н, Телміста HD перорально один раз на добу, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Телдіпін

Склад: 1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодіпіну (у вигляді амлодіпіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодіпіну (у вигляді амлодіпіну бесилату). **Лікарська форма. Таблетки.** **Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину-II, комбінації. Телмісартан та амлодіпін. Код АТХ C09D B04. **Показання.** Препарат Телдіпін показаний як замісна терапія для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувались телмісартаном та амлодіпіном, що призначались 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 (судини в ногах), міалгія. Ерекційна дисфункція. Підвищення рівня печінкових ензимів. **Спосіб застосування.** Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку. Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телдіпін невеликою кількістю рідини.

Категорія відпуску. За рецептом

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

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, d.d., Адреса: Шмар'євска cesta 6, 8501 Novo mesto, Словенія/Smarjerska 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, Mercuro 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, Gosses 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, н/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.

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

Особливості антигіпертензивної терапії у пацієнтів із гіпертонією та ішемічною хворобою серця: місце комбінації телмісартану з амлодіпіном

Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) є доволі частою коморбідністю. Приблизно 60% осіб з ІХС мають підвищений артеріальний тиск (АТ), що за відсутності його ефективного контролю значно погіршує перебіг ІХС та серцево-судинний (СС) прогноз хворого. Сучасні настанови з діагностики та лікування АГ виокремлюють групу пацієнтів з АГ й ІХС, зважаючи на особливі підходи до ініціювання та вибору антигіпертензивної терапії.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018) вказано, що у пацієнтів з ІХС варто розглянути призначення медикаментозного лікування вже на етапі передгіпертензії (Williams, 2018). Тактика антигіпертензивної терапії докорінно не відрізняється від застосовуваної у загальної популяції на АГ. Проте в осіб із АГ та ІХС є особливості щодо вибору антигіпертензивних засобів, які водночас можуть бути й антиангінальними (рис. 1).

Пріоритетною є комбінація, яка містить блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) з додаванням β-блокатора або блокатора кальцієвих каналів (БКК) залежно від клінічного варіанта ІХС. Вибір на користь β-блокатора буде однозначним у пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) принаймні протягом першого року, за наявності серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ) та у разі стенокардії для зменшення потреби міокарда в кисні за рахунок зниження частоти серцевих скорочень. БКК чинять антиангінальний дію іншим способом — шляхом вазодилатації коронарних артерій, і також використовуються при стенокардії.

Блокада РААС має ключове значення не лише в лікуванні АГ. Вона є одним з ефективних засобів зниження ризику СС-катастроф та подовження тривалості життя пацієнтів з ІХС. Наразі два препарати групи іАПФ — раміприл і периндоприл — доведено покращують СС-прогноз осіб з ІХС.

Периндоприл у дослідженні EUROPA сприяв зниженню відносного ризику розвитку первинної кінцевої точки (як-то СС-смерть, ІМ, зупинка серця) на 20% у пацієнтів з ІХС, більшість яких мали в анамнезі ІМ та ревазкуляризацію коронарних артерій (Fox, 2003). Раміприл довів свою здатність покращувати прогноз у хворих високого СС-ризiku, зокрема з ІХС, у дослідженні HOPE. Зменшення ймовірності розвитку первинної кінцевої точки (як-от СС-смерть, ІМ, інсульт) становило 22%; окремо ризик інсульту знизився на 32%, ІМ — на 20%, СС-смерті — на 26% і летальних випадків від усіх причин — на 16% (Sleight, 2000).

Щодо впливу БРА на прогноз пацієнтів з ІХС, телмісартан — єдиний представник цієї групи, прогностичну ефективність якого було вивчено порівняно з іАПФ раміприлом у проспективному прямому порівняльному дослідженні ONTARGET у пацієнтів високого ризику. За його результатами встановлено рівнозначний вплив телмісартану та раміприлу на ризик розвитку СС-патологій і смерті від них — 16,7 і 16,5% відповідно для БРА та іАПФ.

У пацієнтів з АГ та ІХС, як і загальною при АГ, пріоритетними єфісовані комбінації (ФК). Проте ширше використання ФК в осіб з ІХС обмежене

їх доступністю. Натепер у терапевтичному арсеналі є поодинокі фіксовані комбінації β-блокаторів з іАПФ, БКК та діуретиком. Однак із кожним роком збільшується кількість ФК блокаторів РААС із БКК. Одним з нових у нашій країні є ФК БРА телмісартану із БКК амлодіпіном.

Як зазначалося вище, телмісартан має доведені прогностичні переваги у пацієнтів з ІХС. Окрім того, за даними інших досліджень, телмісартан покращував пізні результати стентування коронарних артерій (покрітти та непокрітти стенти) в осіб із гострим ІМ, АГ та АГ у поєднанні з цукровим діабетом (Hasegawa et al., 2011; Yamaguchi et al., 2014; Terashima et al., 2012).

На стадії асимптомного гіпертензивного ураження серця телмісартан ефективніший щодо регресу гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), аніж карведілол та гідрохлоротиазид (ГХТЗ). За даними дослідження TRANSCEND, ризик виникнення нових випадків ГЛШ виявився нижчим на 37% ($p < 0,001$) у групі телмісартану порівняно із плацебо (Подзолков, Тарзіманова, 2017).

Слід зауважити, що на тлі регресу ГЛШ під впливом телмісартану також відбувалося:

- зменшення порожнини серця — ЛШ та передсердь;
- поліпшення систолічної та діастолічної функції ЛШ;
- зменшення ознак порушення діастолічного розслаблення ЛШ у хворих на ранню діабетичну кардіоміопатію.

Зменшення ремоделювання серця, зокрема передсердь, може бути однією з передумов зниження ризику виникнення порушень серцевого ритму, зокрема фібриляції/тріпотіння передсердь. У низці досліджень було встановлено здатність телмісартану запобігти виникненню рецидивів фібриляції передсердь (Mizuguchi 2009; Pan, 2014; Fogarty, 2012).

Що стосується другого компонента комбінації амлодіпіну, механізм його дії пов'язаний із вазодилатацією за рахунок модуляції кальцієвих каналів L-типу. Вазодилатувальний вплив амлодіпіну реалізується не лише на рівні периферичних, але й коронарних і ниркових артерій — його ефекти охоплюють практично всі судинні басейни. Головним аргументом на користь вибору БКК, зокрема амлодіпіну як другого компонента для стартової терапії в пацієнтів з АГ і ІХС, є доведені органопротекторні властивості, доказова база щодо поліпшення прогнозу в осіб з АГ та його антиангінальна дія (Jamerson, 2008).

Амлодіпіл — антиангінальний препарат, який застосовують для лікування стенокардії, зокрема вазоспастичної. За даними дослідження CAPE, у пацієнтів з епізодами ішемії міокарда приймання амлодіпіну сприяло:

- зменшенню кількості нападів стенокардії та вживання нітрогліцерину;
- зниженню частоти епізодів ішемії міокарда й загального часу ішемії за даними 48-годинного моніторингу ЕКГ.

На сьогодні в Україні представлено лише одну фіксовану комбінацію телмісартану/амлодіпіну — препарат **Телдіпін**. Досвід її застосування у різних категоріях пацієнтів з АГ підтверджує високу антигіпертензивну ефективність препарату і тривалий ефект упродовж доби завдяки фармакокінетичним властивостям компонентів. Телмісартан та амлодіпіл характеризуються чи не найдовшим серед антигіпертензивних засобів періодом напіввиведення — 24 і 35–52 год відповідно. За даними F.H. Leenen, навіть через два дні від застосування амлодіпіну АТ утримується на досягнутому рівні.

Високу антигіпертензивну ефективність та сприятливий профіль переносимості генеричної ФК телмісартан/амлодіпіл (**Телдіпін**) було продемонстровано в дослідженні Telmistar у різних категоріях хворих на АГ: з ІХС, ожирінням, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок. Лікування цієї ФК протягом шести місяців сприяло зниженню САТ і ДАТ на 23 і 13,2 мм рт. ст. відповідно і досягненню ефективного контролю АТ у 70 та 90% для САТ і ДАТ відповідно (рис. 2).

Важливо зазначити, що на тлі терапії рівень сечової кислоти, сечовини, креатиніну та основних електролітів (калію, натрію, хлору) не зазнав змін, а в осіб із вихідною гіперурікемією навіть спостерігалася зниження сироваткового вмісту сечової кислоти на 39,4 мкмоль/л. Окрім того, **Телдіпін** сприяв поліпшенню вуглеводного та ліпідного метаболізму. Про це свідчить зниження рівнів загального холестерину (ХС) на 5,7% за рахунок ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на 9,2% та глюкози на 11,5%, що, ймовірно, є наслідком стимуляції PPAR-γ рецепторів (Caprdna et al. 2020).

Далі наведено клінічний випадок як ілюстрації індивідуальної антигіпертензивної ефективності ФК телмісартан/амлодіпіл (**Телдіпін**) й обміну досвідом її призначення у пацієнта з АГ та ІХС.

Клінічний випадок

Пацієнт К., 63 роки.

Скарги. Звернувся зі скаргами на погіршення самопочуття після перенесеного в листопаді COVID-19: періодичний головний біль, дискомфорт у ділянці серця при підвищенні АТ >160/100 мм рт. ст., фізичних навантажень уникає, відзначає слабкість і поганий сон.

Анамнез. Має АГ впродовж 14 років. Діагноз ІХС: стенокардію напруги функціонального класу II встановлено 2 роки тому. Сімейний анамнез не обтяжений, курить близько 15 цигарок на добу, веде малорухомий спосіб життя.

Терапія на момент огляду. Біспролол у дозі 5 мг вранці, ФК лізіноприл/ГХТЗ по 10/12,5 мг вранці, клонідогел по 75 мг/добу. Приймання симvastину припинено у період хвороби на COVID-19. Додатково отримує 750 мг/добу мелдонію та 500 мг/добу фенібуту.

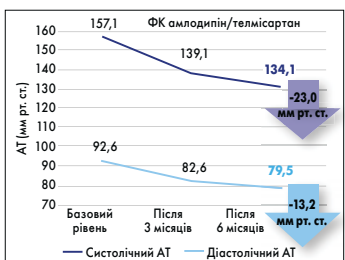


Рис. 2. Результати лікування ФК телмісартан/амлодіпіл протягом шести місяців

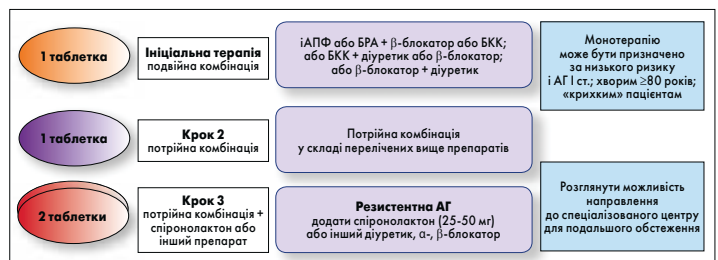


Рис. 1. Стратегія фармакотерапії при коморбідних АГ та ІХС

Примітки: іАПФ — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, БРА — блокатор рецепторів ангіотензину II, БКК — блокатор кальцієвих каналів.



Л.А. Міщенко

Обстеження. Офісний АТ — 168/95 мм рт. ст., пульс ритмічний — 62 уд./хв., індекс маси тіла — 31,2 кг/м², окружність талії — 112 см. Із боку внутрішніх органів і систем — без клінічно значущих змін. Набряків немає.

За даними амбулаторного добового моніторингу АТ має місце підвищений рівень середньодобового (141/90 мм рт. ст.) і середньнічного АТ (129/82 мм рт. ст.); порушення добового ритму АТ у вигляді недостатнього зниження АТ у нічні години (добовий індекс САТ/ДАТ — 8,5/8,9%); висока варіабельність САТ у денний і нічний період — 17,5/15,4 мм рт. ст. відповідно.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, частота серцевих скорочень — 60–62/хв., переважання біопотенціалів ЛШ. За даними оцінки стану органів-мішеней, наявні ГЛШ (індекс маси міокарда ЛШ — 119 г/м²) та атеросклеротичне ураження сонних артерій (а саме біляшки у правій та лівій внутрішній сонній артерії: стенози за NASCET — від 35 до 45%), функція нирок збережена (швидкість клубочкової фільтрації — 101 мл/хв/1,73 м²).

Із боку лабораторних показників привертає увагу комбінована дисліпідемія зі значно підвищеним рівнем загального ХС 7,1 ммоль/л за рахунок ХС ЛПНЩ 4,2 ммоль/л і гіпертригліцеридемією до 2,4 ммоль/л.

Лікування. Підсумовуючи результати огляду та обстеження пацієнта з АГ та ІХС, варто закцентувати увагу на необхідності поновлення статинотерапії та інтенсифікації антигіпертензивного лікування з метою досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ і АТ. Хворому рекомендовано високоефективну статинотерапію розувастатином у дозі 40 мг/добу, враховуючи високий вихідний рівень ХС ЛПНЩ.

Для покращення контролю АТ ФК лізіноприл/ГХТЗ було замінено на ФК телмісартан/амлодіпіл (**Телдіпін**) по 80/10 мг/добу. Вибір на користь даної подвійної комбінації був зумовлений кількома факторами. Попередня подвійна комбінація містила іАПФ і ГХТЗ у мінімальних дозах, тому доцільним було призначення подвійної комбінації в максимальній дозі.

У пацієнтів з АГ та ІХС із точки зору органопротекторних та антиангінальних властивостей раціональним є вибір амлодіпіну, а не ГХТЗ. Принциповим аргументом на користь обраної комбінації є також доказова база телмісартану й амлодіпіну щодо поліпшення прогнозу в осіб з АГ та ІХС.

Окрім того, поєднання двох препаратів із тривалим періодом напіввиведення має забезпечити стабільний та ефективний контроль АТ протягом доби, знижуючи також високий ранковий приріст АТ. Вкрай важливим також є доведена відмінна переносимість терапії комбінацією телмісартану й амлодіпіну, а також позитивний вплив на вуглеводний і ліпідний метаболізм.

[illegible]

Еліквіс
апіксабан



Безпека антикоагулянтної терапії у коморбідних пацієнтів

Прямі оральні антикоагулянти (ПОАК) відносно нещодавно зробили революцію в антитромботичній терапії інсульту та профілактиці системної емболії при неклапанній фібриляції передсердь (нФП). Однак швидке впровадження ПОАК у сфері, де протягом десятиліть домінували антагоністи вітаміну К (ABK), а також різноманіття препаратів і схем дозування створює певні труднощі при прийнятті терапевтичних рішень. Практичні підходи до вибору ПОАК за різних клінічних сценаріїв та відповідних режимів дозування стали предметом обговорення під час симпозиуму «Безпека антикоагулянтної терапії у коморбідних пацієнтів» у межах XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (19-21 травня 2021 року).

Стратегія вибору антикоагулянтної терапії у пацієнтів старшої вікової групи із нФП та захворюваннями нирок



Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражески» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов зазначив, що літні пацієнти із нФП є досить складними хворими. Як відомо, більшість факторів ризику інсульту також стосуються і кровотеч. Зокрема, за шкалою ризику тромбоемболії CHA₂-DS₂-VASc до них належать

хронічна серцева недостатність / дисфункція лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт / транзиторна ішемічна атака / тромбоемболія, серцево-судинні патології та асоційовані з ними чинники, як-то попередній інфаркт міокарда (ІМ), захворювання периферичних артерій або аортально-біляшка, вік 65-74 роки, жіноча стать. Згідно зі шкалою ризику кровотеч HAS-BLED, такими факторами є артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок/печінки, інсульт, кровотеча, мінливе міжнародне нормалізоване відношення, вік > 65 років та вживання психоактивних речовин і алкоголю.

Отже, порушення функції нирок є суттєвим чинником ризику тромбоемболії ускладнень у пацієнтів із нФП. Відомо, що зниження кліренсу креатиніну на кожні 10 мл/хв збільшує імовірність інсульту на 12% (Roger et al., 2012).

Літні пацієнти із нФП часто мають множинні супутні захворювання, деякі з яких потребують особливої уваги. Це, наприклад, хронічна хвороба нирок (ХХН), а також високі ризик кровотеч/інсульту, поліпрагмація, схильність до падінь тощо. Тож можна припустити, що пацієнти похилого віку із нФП з меншою імовірністю лікуватимуться ПОАК через відчуття слабкості та вищий ризик кровотеч.

У дослідженнях апіксабану ARISTOTLE та AVERROES пацієнти віком ≥ 65 років становили близько 70% популяції. Зокрема, в AVERROES апіксабан порівнювали з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), при цьому не було виявлено різниці між групами щодо великих кровотеч. Стосовно інсульту та системних емболій (СЕ), апіксабан продемонстрував перевагу в усіх вікових підгрупах (< 65 , 65-74, ≥ 75 років) (Connolly et al., 2011).

На додачу, в дослідженні ARISTOTLE, де апіксабан порівнювали з варфарином у пацієнтів літнього віку (< 65 років), було показано переваги апіксабану як щодо попередження інсульту/СЕ, так і масивних кровотеч. При цьому у тяжких хворих зі швидкістю гломерулярної фільтрації ≤ 30 мл/хв ($n=222$) апіксабан також був дорівнював за варфарином у запобіганні розвитку інсульту (на 71%) та кровотеч (на 65%) (Granger et al., 2011).

У випробуванні ARISTOPHANES, в якому апіксабан порівнювали з варфарином у підгрупі пацієнтів літнього віку, також біло підтверджено ефективність апіксабану щодо попередження інсульту/СЕ та масивних кровотеч (Lip et al., 2018).

Слід зазначити, що існує двоспрямована взаємодія між нФП та хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Так, нФП зумовлює розвиток або прогресування ХНН, тоді як поширеність та частота випадків нФП зростає з погіршенням функції нирок. Пацієнти із нФП і ХНН мають підвищені показники захворюваності та смертності через надмірний ризик виникнення як тромбоемболічних подій, так і масивних кровотеч.

Слід зауважити, що пацієнти із ХХН 5Д стадії були виключені з рандомізованих контрольованих випробувань

антитромботичної терапії інсульту в осіб із нФП. Загалом у відомих дослідженнях із вивчення ПОАК (RE-LY, ROCKET-AF, ENGAGE-AF) критеріями виключення був кліренс креатиніну < 30 мл/хв (у ARISTOTLE < 25 мл/хв) (Camm et al., 2009; Patel et al., 2011; Granger et al., 2011; Bohula et al., 2016).

Усі ПОАК виводяться нирками, проте різною мірою. Розлади/недостатність функції нирок призводять до накопичення ПОАК, а також впливають на ефективність та безпеку терапії. При цьому варто пам'ятати, що апіксабан переважно виводиться печінкою, тоді як нирками – меншою мірою порівняно з іншими препаратами своєї групи.

Якщо розглянути показники функції нирок у дослідженні ARISTOTLE, апіксабан був ефективний в осіб із нирковою недостатністю (тяжкою, середньою або легкою) щодо запобігання інсульту/СЕ та масивних кровотеч так само, як в інших категоріях пацієнтів. Згідно з даними субаналізу ARISTOTLE стосовно впливу на первинні результати ефективності та безпеки щодо функції нирок, незалежно від формули розрахунку кліренсу креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), у всіх підгрупах хворих апіксабан мав переваги над варфарином (Hohnloser et al., 2012). Відповідно до показника кровотеч на 100 пацієнтів та коефіцієнту небезпеки для апіксабану порівняно з варфарином, обидві дози апіксабану (5 та 2,5 мг двічі на добу) продемонстрували переваги щодо запобігання масивним кровотечам при кліренсі креатиніну ≥ 30 , так і < 30 мл/хв.

Що стосується переваг апіксабану порівняно з АСК відповідно до статусу ХНН за даними субаналізу дослідження AVERROES, мало місце зниження загальної смертності у пацієнтів із рШКФ > 60 мл/хв/1,73м². Щодо первинної події (інсульт/СЕ), апіксабан також безперечно переважав над АСК як у хворих із рШКФ > 60 мл/хв/1,73м², так і з ХХН III стадії (Eikelboom et al., 2012). Результати ARISTOPHANES також підтвердили ефективність та безпеку апіксабану порівняно з варфарином у групі пацієнтів із захворюваннями нирок (Lip et al., 2018).

Для оцінки доцільності застосування ПОАК для літніх пацієнтів із нФП використовують класифікацію FORTA (Fit for the aged). Її підгрунтам є огляд ПОАК для лікування нФП в осіб > 65 років, структурований всебічний огляд клінічних досліджень та інструкцій для медичного застосування лікарського засобу, оцінених за розміром, якістю даних щодо основного результату та даних про гериатричну відповідність. Окрім того, класифікація передбачає проведення круглого столу за участю 10 європейських експертів, використання дельфійського методу для прийняття рішень про придатність для відповідного віку, аналіз посилення на основні результати клінічних досліджень тощо (Pazan et al., 2020).

Розподіл відповідно до класифікації FORTA наступний:

1. До класу А («абсолютно») відносять незамінний препарат із чіткою користю щодо співвідношення ефективності й безпеки, яку доведено у літніх хворих із даним показанням.
2. Клас В («корисно») – ліки з доведеною або очевидною ефективністю у літніх пацієнтів, однак існують обмеження щодо ступеня впливу або питань безпеки.
3. До класу С («обережно») належать препарати із сумнівними профілями ефективності/безпеки у літніх осіб. Їх слід уникати за умови приймання занадто великої кількості ліків або через побічні ефекти розглянути/знати альтернативу.
4. Клас D – препарати, яких слід уникати у літніх пацієнтів та підібрати альтернативу.

За призначення апіксабану слід використовувати так зване правило ABC, де А (Age/вік) ≥ 80 років, В (Body Mass/ маса тіла) ≤ 60 кг, С (Creatinine in serum / рівень креатиніну в сироватці) ≥ 133 ммоль/л. За наявності двох критеріїв дозу апіксабану має бути знижено до 2,5 мг двічі на добу.

Отже, у хворих на нФП із віком відбувається погіршення функції нирок, яке пов'язане з вищим ризиком серцево-судинних подій. Терапія апіксабаном порівняно з варфарином не впливає на функцію нирок, а переваги його ефективності та безпеки подібні у пацієнтів із нормальною, незадовільною функцією нирок або її прогресувальним погіршенням.

Пацієнти із нФП та ризиком застроїтестинальних кровотеч – оновлені дані для апіксабану



Старша наукова співробітниця відділу клінічної аритмології та електрофізіології серця ДУ «ННЦ Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражески» НАМН України, к. мед. н. Олена Миколаївна Романова зауважила, що особи із нФП після перенесеного геморагічного інсульту так само, як пацієнти з ішемічним інсультом отримують 2 бали при оцінці ризику кардіоемболічних інсультів за шкалою CHA₂-DS₂-VASc (ESC, 2020). До того ж інсульт в анамнезі належить до немодифікованих факторів ризику кровотеч при проведенні терапії оральними антикоагулянтами та антиагрегантами.

Своєю чергою ПОАК (дабіатран, апіксабан, ривароксабан, едоксабан) пов'язані з покращенням результатів у пацієнтів із нФП порівняно з варфарином, зокрема щодо внутрішньочерепних кровотеч. Так, у базовому дослідженні ARISTOTLE апіксабан продемонстрував зниження ризику інсульту та СЕ на 21% (Granger et al., 2011).

Отже, призначення терапії може мінімізувати ризик кровотеч, які є тяжким ускладненням використання антикоагулянтів у клінічній практиці. Варфарин асоційований із високою частотою госпіталізацій через побічні реакції – 33,3% на рік, при цьому 63,3% – через кровотечі.

Відомо, що кількість летальних випадків збільшується за наявності кровотеч у шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Зокрема, смертність як наслідок ускладнень у верхніх відділах ШКТ становить 3,5% без використання антикоагулянтів та 13% – на тлі їх застосування, тоді як у нижніх – 1 та 5% відповідно. Близько 40,8% пацієнтів, госпіталізованих через кровотечу після приймання варфарину, мають кровотечі з ШКТ, половина з яких потребує втручання. Загальна частота кровотеч при застосуванні варфарину – 3,8% осіб на рік, при цьому в більшості випадків це кровотечі з ШКТ. Помирає орієнтовно 1 з 5 хворих, госпіталізованих через кровотечі, частота яких є найвищою у перші 30 днів лікування, при цьому ризик підвищується у пацієнтів > 75 років із балом CHADS₂ ≥ 4 .

Відповідно до результатів дослідження AVERROES, в якому апіксабан порівнювали з АСК, частота масивних кровотеч із ШКТ в обох групах була зівставною (Connolly et al., 2011). Своєю чергою у випробуванні ARISTOTLE при порівнянні апіксабану безпосередньо з варфарином було продемонстровано переваги апіксабану щодо зниження частоти масивних кровотеч, зокрема внутрішньочерепних, екстракраніальних тощо (Granger et al., 2011).

Також цікавими є первинні результати дослідження AUGUSTUS, де порівнювали апіксабан із АВК у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром, а саме щодо розвитку масивних кровотеч за критеріями Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH) або немасивних значущих кровотеч. Апіксабан показав кращий профіль безпеки щодо розвитку кровотеч, ніж АВК (Lopes et al., 2019).

Зазначені результати знайшли підтвердження також в інших дослідженнях, зокрема NAXOS, в якому вивчали безпеку та ефективність ПОАК при нФП. Апіксабан приводив до достовірного зниження частоти гастроінтестинальних, інтракраніальних та інших кровотеч на тлі високої ефективності щодо попередження інсультів/СЕ й нижнього ризику смерті від усіх причин порівняно з АВК (Picard et al., 2019).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Загалом апіксабан продемонстрував високий профіль безпеки щодо ризику великих кровотеч, що призводять до госпіталізації або переливання крові, у відповідних когортах при порівнянні з варфарином, ривароксабаном та дабігатраном.

Ще одна серйозна проблема стосується немодифікованих факторів ризику виникнення кровотечі на тлі терапії ОАК та антиагрегантами, а саме зловжисних новоутворень. У дослідженні CARAVAGGIO вивчали кровотечі на тлі застосування лікування апіксабаном та дальтепарином у пацієнтів із венозною тромбоемболією, пов'язаною з онкологічними захворюваннями. Автори мали на меті охарактеризувати місця виникнення великих кровотеч та локалізації пухлин, а також оцінити клінічну картину і перебіг випадків великих кровотеч при використанні апіксабану та дальтепарину (Agnelli et al., 2018).

Результати були зставними в обох групах — загальна кількість пацієнтів із раком ШКТ і великою кровотечею становила 4,8%. Частота великих кровотеч із ШКТ у хворих на рак ШКТ у групі апіксабану становила 3,7%, дальтепарину — 3,2%, при цьому в осіб із резектованим раком верхніх відділів ШКТ або колоректальним раком великих кровотеч не виникало. Було зроблено висновки, що пероральне приймання апіксабану є добре переносимою альтернативою низькомолекулярному гепарину для лікування пацієнтів із тромбозом, пов'язаним з онкопатологією, зокрема зловжисними новоутвореннями у ШКТ.

Що стосується модифікованих факторів ризику кровотеч, дуже важливими є відповідне призначення ОАК та підбір правильної дози. За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), препаратами вибору в пацієнтів із нФП та високим ризиком кровотечі з ШКТ є апіксабан у дозі 5 мг два рази на добу або дабігатран 110 мг двічі на день. Терапією другої лінії є 150 мг дабігатрану двічі на добу, 60 мг/добу едоксабану або 20 мг/добу ривароксабану. При цьому зауважується, що кровотеча із ШКТ, навіть на тлі приймання антикоагулянтів, зазвичай не викликає смерті або тяжку втрату працездатності (Kirchhof et al., 2020). Отже, при виборі ОАК слід керуватися переважно міркуваннями щодо попередження інсульту.

Дозові режими антикоагулянтної терапії: користь та ризик



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н. Олег Ющович Жарінов підкреслює, що антитромботична терапія є однією з центральних тем сучасної аритмології. Основна мета такого лікування полягає у зменшенні ймовірності саме тромботичних ускладнень, а нФП із притаманними їй усіма компонентами триади Вірхова є станом, за якого суттєво зростає ризик тромбозів та емболій. Тож практичний аспект використання антитромботичних засобів важливий і потребує обговорення. При цьому особливу увагу слід звертати на дозування ліків, оскільки існує певна невідповідність між дозами, використовуваними у клінічних випробуваннях, та тим, як застосовують ПОАК у реальній клінічній практиці.

Апіксабан — один із сучасних ПОАК, ефективність та безпеку якого вивчено у численних дослідженнях. Зокрема, в ARISTOTLE аналізували ефективність та безпеку як повної (5 мг двічі на добу), так і зниженої (2,5 мг два рази на добу) дози апіксабану порівняно з варфарином. Було встановлено, що апіксабан в обох дозуваннях має достовірно кращий профіль ефективності та безпеки, ніж АВК (Granger et al., 2011). До того ж за використання обох доз апіксабану в пацієнтів ≥ 75 років спостерігалися подібні результати щодо запобігання інсульту/СЕ на тлі достовірного зменшення ймовірності виникнення масивних кровотеч.

Слід звернути увагу на критерії, зазначені в інструкції з використання препарату Еліксис (апіксабан), та на ті, на які спиралася у клінічних дослідженнях. Зокрема, апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на добу застосовують у пацієнтів, що відповідають ≥ 2 критеріям зниження дози за схемою «ABC» (вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг та рівень креатиніну $\geq 1,5$ мг/дл). Як відомо, завдяки класифікації «ABC» є нагода уникнути помилок, пов'язаної з оцінкою кліренсу креатиніну за вагою хворого. Окремим критерієм є тяжка ниркова недостатність із кліренсом креатиніну 15–29 мл/хв, що потребує обов'язкового зменшення дози апіксабану до 2,5 мг два рази на день.

Відповідно до реєстру GARFIELD щодо дозування ПОАК (2013–2016), значна частка пацієнтів із нФП отримує їх у неоптимальних дозуваннях (21,1% — не рекомендоване

дозування ривароксабану, 15,7% — дабігатрану та 28,5% — апіксабану) (ESC, 2018). У клінічній практиці Великої Британії надмірні дози апіксабану використовували 3,5% хворих, тоді як недостатні — 21,6% (García-Rodríguez et al., 2019). У Польщі також аналізували показання для застосування знижених доз ПОАК у госпіталізованих пацієнтів із нФП ($n=1327$). Підсумковий аналіз проводили у 713 хворих, яким при виписці зі спеціалізованої клініки призначали ПОАК. Стандартні дози отримали 53,7% пацієнтів, знижені — 46,3%. При цьому відсутність показань для зменшення дози мали 16,4% осіб (із них апіксабан — 30%, дабігатран — 11,3%, ривароксабан — 19,3%). Отже, найчастіше у зниженій дозі призначали апіксабан (але найбільше особам старечого віку) (Jelonek et al., 2018).

Відповідно до реєстру Orbit-AF II, 1 із 7 пацієнтів лікувався зниженою дозою ПОАК, до того ж більшість призначень ПОАК не відповідала інструкції. Порівняно із хворими, які належним чином отримували стандартне дозування, ті, хто використовував неналежно знижені дози, мали на 56% вищий ризик тромбоемболічних подій та на 161% — смерті (Steinberg et al., 2018). При цьому однаковим несприятливим є як недоціно високих дозування, так і необґрунтовано занижені, наслідками чого є збільшення смертності від усіх причин, інсульт/СЕ та масивних кровотечі (Camm et al., 2020).

Варто зважати на те, що, відповідно до фармакологічних досліджень, плазмові концентрації ПОАК, зокрема апіксабану, у пацієнтів старших вікових груп виявляються з часом вищими, ніж очікувані після клінічних досліджень (Sukumari et al., 2019). Також потрібно пам'ятати, що лише сумніви лікаря не є підставою для зниження дози ПОАК. Зменшення дозування ПОАК є доречним у 20–25% пацієнтів із нФП, натомість невідповідне їх зниження чинить негативний вплив на ефективність антитромботичної терапії без переваг у безпеці.

Підсумовуючи слід зазначити, що у рандомізованих дослідженнях ефект дозування препаратів був зставним із таким для еквівалентної стандартної дози, тоді як у клінічній практиці кожен 4-й пацієнт отримує невідповідну дозу, особливо у літньому віці (Camm et al., 2018). Серед ПОАК у зниженій дозі найчастіше призначають апіксабан, натомість забезпечення адекватних дозувань — важливий аспект модифікації ризику кровотеч. Слід дотримуватися балансу ефективності й безпеки при зменшенні дози за визначеними критеріями.

Підготувала **Олександра Демецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «П'файзер»
PP-ELL-UKR-0140



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Дослідження MASTER DAPT: подвійна антитромбоцитарна терапія протягом 1 місяця є дієвою у пацієнтів із високим ризиком кровотечі після ЧКВ

Завдяки даним, отриманим у дослідженні MASTER DAPT, на сьогодні існує тенденція до скорочення тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ).

Результати представили у серпні на Конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) д. мед. н. **Marco Valgimigli** з Cardiocentro Ticino Institute (Лугано, Швейцарія). За словами спікера, у попередніх дослідженнях було висловлене припущення, що хворі з високим ризиком кровотечі, ймовірно, не отримують ішемічної користі від продовження ПАТТ, проте мають підвищений ризик кровотечі. Але цю гіпотезу досі не було переврено. Пацієнти з високим ризиком кровотечі становлять досить велику когорту — до 40% осіб, яким проводять ЧКВ. Щодо дослідження MASTER DAPT, воно включало хворих зі значною ймовірністю кровотеч без відбору на основі ішемічного ризику.

Матеріали й методи. У дослідженні MASTER DAPT взяли участь 4579 пацієнтів із високим ризиком кровотеч, яким було імплантовано елітинг-стент із покриттям сіролімусом (Ultimaster, Terumo). Через місяць після ЧКВ учасників рандомізували на дві групи: в одній було негайно припинено ПАТТ (скорочена терапія), в іншій же продовжено ПАТТ щонайменше на два місяці (стандартна терапія).

Первинні кінцеві точки включали чисті побічні клінічні події (як-то сукупність смерті від будь-якої причини, інфаркт міокарда, інсульт або велика кровотеча), серйозні несприятливі серцеві або мозкові події (сукупність смерті від будь-якої причини, інфаркт міокарда або інсульт), а також великі чи клінічно значущі незначні кровотечі. Всі кінцеві точки оцінювали кумулятивно протягом 335 днів.

ПАТТ включала ацетилсаліцилову кислоту (АСК) + інгібітор P2Y₁₂-рецепторів. Вибір інгібітора P2Y₁₂-рецепторів для ПАТТ та монотерапії після припинення ПАТТ був на розсуд дослідника. Клопидогрель став найпопулярнішим вибором, який використовували як монотерапію у 54% пацієнтів на скороченій терапії та у складі ПАТТ у 79% хворих за стандартного лікування.

Результати. Згідно з отриманими даними, призначена стратегія деескалації від ПАТТ до антитромбоцитарної монотерапії в середньому через 34 дні після проведення ЧКВ не поступалася тривалішій ПАТТ щодо зниження частоти серйозних серцевих або мозкових подій. Також таке лікування було пов'язане з меншою кількістю великих чи клінічно значущих кровотеч. Так, несприятливі клінічні події мали місце у 7,5% пацієнтів групи скороченої терапії та 7,7% — стандартної. Серйозні побічні явища з боку серця або мозку траплялися у 6,1% хворих на скороченій терапії та 5,9% — стандартній.

Великі або клінічно значущі незначні кровотечі за шкалою BARC-2 мали місце у 6,5% хворих на тлі скороченої терапії та 9,4% — стандартної. Нижчий ризик кровотеч у групі скороченого лікування був переважно зумовлений меншою кількістю клінічно значущих невеликих кровотеч (тип 2 за BARC-2) у цій групі, ніж за стандартної терапії (4,5 та 6,8% відповідно).

Коментарі експертів. Загалом випробування було дуже добре сприйняте експертами ESC. Д. мед. н. **Roxana Mehran** із Медичної школи Маунт-Сінаї (Нью-Йорк, США) описала результати дослідження як «зміну практики».

Д. мед. н. **Davide Capodanno** з Університету Катанії (Італія) наголосив, що це перше адекватне, активне контрольоване рандомізоване дослідження, в якому було вивчено тривалість ПАТТ у пацієнтів після ЧКВ із високим ризиком кровотечі. Як зазначив доктор Capodanno, тепер можна без зволікань скорочувати тривалість ПАТТ у таких хворих, адже наразі є докази на користь даної тактики.

Як засвідчив д. мед. н. **Robert Byrne** із приватної лікарні Mater (Дублін, Ірландія), результати випробування підтверджують, що призначення ПАТТ лише на один місяць виявляється безпечним, оскільки спостерігається не збільшення ішемічних ускладнень, а чітке зниження ризику кровотечі.

Було проведено дискусію, присвячену обговоренню результатів дослідження. R. Byrne зазначив, що ймовірність розвитку найсерйозніших кровотеч (тип 3–5 за BARC-2) не зменшилася у групі скороченої ПАТТ. На це M. Valgimigli відповів, що дослідники були здивовані цим фактом, оскільки за даними попередніх випробувань ризик найсерйозніших кровотеч знизився. За його словами, це можна пояснити тим, що група стандартного лікування отримувала 3–6 місяців ПАТТ, а не рік або більше, як це було у попередніх дослідженнях. До того ж кровотечі типу 2 за шкалою BARC-2 не є тривіальною подією.

Чи можна застосовувати результати дослідження при встановленні інших стентів? R. Byrne також поставив під сумнів, чи підходять отримані дані для пацієнтів, яким встановлюють інші види стентів, а не лише Ultimaster, що доступний не скрізь. M. Valgimigli підкреслює низьку частоту тромбозу стентів, яка спостерігається при використанні стента Ultimaster. Але R. Mehran оскаржила цей погляд і зазначила, що, найімовірніше, отримані у дослідженні MASTER DAPT дані можна екстраполювати на пацієнтів, яким встановлюватимуть інші види стентів.

Кілька експертів заявили про необхідність детального вивчення даних хворих, які отримують пероральні антикоагулянти, перш ніж робити одностайні висновки про те, як втілити результати дослідження у клінічну практику.

Хворі на терапії пероральними антикоагулянтами, що становлять 36% досліджуваної популяції, будуть предметом окремого звіту ESC найближчим часом.

За матеріалами www.medscape.com

Ключові аспекти самопомоги при лікуванні пацієнтів із серцевою недостатністю

Самопомігма має важливе значення при довгостроковому лікуванні пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (СН). Асоціація серцевої недостатності (НFA) Європейського товариства кардіологів (ESC) цього року розробила оновлені практичні рекомендації на допомогу клініцистам при веденні хворих на СН, в яких підкреслено невід'ємну роль інформування пацієнтів щодо дотримання режиму лікування, здорового способу життя, моніторингу симптомів тощо. Самопомігма сприяє покращенню якості життя пацієнтів, зниженню частоти повторних госпіталізацій та рівня смертності. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа, розміщеного у *European Journal of Heart Failure* (2021; 23: 157-174).

Впровадження міждисциплінарних програм лікування, спрямованих на поліпшення самопомоги осіб із СН, значно зменшило кількість випадків СН та госпіталізацій від усіх причин. Це підтверджено метааналізом даних 5624 хворих на СН із 20 досліджень, в якому було виявлено сприятливий ефект самопомоги під час поступлення до лікарні з приводу СН та підвищення якості життя пацієнтів, а також зниження частоти госпіталізацій і летальних випадків за будь-яких причин (McAlister et al., 2004).

Через недостатнє розуміння проблеми, хибні уявлення та брак знань самопомігма в осіб із СН є недостатньою, тож їхнє інформування та навчання життєво важливі (Riegel et al., 2019). Самопомігма — це всеосяжна концепція, що складається із трьох ключових аспектів, як-то:

- самостійна підтримка (наприклад, приймання або корегування призначених ліків, фізична активність, дотримання здорового харчування);
- самостійний моніторинг стану (регулярне зважування тощо);
- реакція хворого на терапію (наприклад, зміна дози діуретика при виникненні симптомів) (рисунки).

Пацієнтам із СН можуть знадобитися регулювання та адаптація самопомоги залежно від перебігу захворювання, наприклад, у періоди погіршення стану, при розвитку супутніх патологій або якщо потрібна оптимізація терапії. Слід зауважити, що наразі у всьому світі триває боротьба з інфекцією SARS-CoV-2, що призвело до соціальної ізоляції та суспільного дистанціювання, а також значною мірою вплинуло на осіб із СН. За цих обставин самопомігма, моніторинг та лікування мають ще важливіше значення, ніж зазвичай, для підтримання стабільності та уникнення погіршення СН.

Самопомігма для підтримання стабільної СН Оптимізація харчування

Контроль маси тіла. Зайва вага пов'язана з погіршенням ознак та симптомів будь-якого типу СН, збільшенням маси лівого шлуночка та його деформацією.

У пацієнтів, які страждають на ожиріння, може бути доцільною бариатрична операція для досягнення щонайменше 10% втрати ваги та позитивного ремоделювання лівого шлуночка (Mahajan et al., 2020; Vest et al., 2019). Існують обмежені дані щодо прогнозу осіб із СН та ожирінням, що мають індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 40 кг/м². Однак ця категорія пацієнтів, ймовірно, має гірші клінічні результати. Тож для даної підгрупи хворих значна втрата ваги важлива і пов'язана зі зниженням основних ризиків для здоров'я (Nagarajan et al., 2013).

Кахексія асоційована з поганим прогнозом і розвитком термінальної стадії СН. Вона пов'язана із застійними явищами, запаленнями, мальабсорбцією, нейрогормональною гіперактивністю та, як наслідок, зростанням рівня смертності в осіб із СН (Valentova et al., 2016). Кахексія визначається як неадекватна втрата ваги без набряків на $>7,5\%$ за 6-12 місяців, або ІМТ <20 кг/м² за наявності ознак саркопенії, виснаження та аномальних біохімічних параметрів (Evans et al., 2008). Такі пацієнти повинні бути уважно обстежені фахівцями із СН, отримувати оптимізоване лікування, рекомендації щодо фізичних вправ та дієтичну підтримку.

Вживання рідини й солі. Відповідно до рекомендацій, пацієнти мають обмежити споживання рідини до 1,5-2 л при тяжкій СН для полегшення симптомів і збільшити (та/або зменшити) приймання діуретиків) — у спекотну й вологу погоду або при втраті рідини (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2018). Варомі докази переваг обмеження споживання солі при СН відсутні. Однак, згідно з критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), при СН III-IV функціонального класу (ФК) вживання >3 г солі на день корелює з підвищеним ризиком госпіталізацій та смерті (Song et al., 2016; Lennie et al., 2011). В інших же джерелах зазначено, що обмеження натрію пов'язане зі збільшенням імовірності госпіталізації з приводу СН (Doukky et al., 2016). За рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я, строгі обмеження споживання солі недоцільні; адекватне споживання солі в популяції становить <5 г/добу.

Споживання алкоголю. Взаємозв'язок між прийманням алкоголю та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) досі є суперечливим незважаючи на те, що база доказів загальної шкоди зростає (Piepoli et al., 2020). Як відомо, вживання алкоголю, особливо надмірне, асоційоване з надшлунковими аритміями, переважно пароксизмальною фібриляцією передсердь, що може прискорити або погіршити ознаки/симптоми СН. Утримання від його споживання може зменшити тягар аритмії в осіб із СН (Cardiol, 2015). Вживання алкоголю в дозах, що перевищують рекомендації (2 Од./добу для чоловіків і 1 Од./добу для жінок) призводить до розвитку СН. При СН, що пов'язана з алкоголем, необхідно повністю від нього утримуватися; якщо цього вдається досягти, спостерігається значне клінічне поліпшення стану хворих на СН (Yancy et al., 2013).

Поживні речовини, харчові та вітамінні добавки. У настановах запропоновано перевіряти рівень заліза (феритину і сатурації трансферину) для визначення етіології СН (перевантаження залізом) та доцільності приймання добавок заліза. Було виявлено, що внутрішньовенне введення заліза покращує якість життя пацієнтів, пікове споживання кисню та здатність до фізичних навантажень, а також знижує частоту повторних госпіталізацій із приводу СН (Seferovic et al., 2019; Zhang et al., 2019). Наразі тривають рандомізовані контрольовані дослідження впливу застосування заліза внутрішньовенно на госпіталізацію та смертність (Mordi et al., 2018).

Гіперкаліємія зустрічається приблизно у 40% пацієнтів із хронічною СН. Вона зумовлює гірші клінічні результати, підвищення частоти госпіталізацій та летальних випадків серед хворих на СН. Гіперкаліємія може бути ятрогенною, спричиненою одночасним прийманням ліків та харчових/трав'яних добавок (Rosano et al., 2018). Дефіцит певних поживних речовин (наприклад, селену, коenzиму Q₁₀, цинку, заліза, білка, тіаміну) пов'язаний із розвитком СН (Cvetinovic et al., 2013). Хоча недостатнє споживання та низький рівень мікроелементів у плазмі крові пов'язані з несприятливими клінічними наслідками, доказів безпечного використання добавок при СН бракує (Vest et al., 2019).

Рекомендації. Пацієнтам та особам, які за ними доглядають, необхідно надати індивідуальні рекомендації залежно від споживання їжі та рідини, симптомів та поточного лікування. Тяжкохворим на СН із низькою якістю життя та зменшенням його тривалості не слід навантажувати радикальними змінами способу життя, які можуть мати обмежену користь.

В осіб із СН, що мають надмірну вагу, необхідний адаптований до особливостей хворого контроль маси тіла. Для пацієнтів із СН та кахексією важливо дотримуватися належних рекомендацій із харчування. Також хворим на СН слід оптимізувати споживання рідини та солі, а також розглянути доцільність використання додаткових мікроелементів.

Оптимізація фізичної активності

Фізичні вправи здатні покращити функціональні можливості, якість життя пацієнтів та зменшити кількість госпіталізацій (Piepoli et al., 2004). Відповідно до рекомендацій, пацієнтам із СН слід дотримуватися регулярних фізичних навантажень залежно від їхніх індивідуальних характеристик (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2013). Екстремальний атлетизм асоційований із певними несприятливими фенотипами СН, хоча прямий причинно-наслідковий зв'язок не встановлений (Dhuria, Sharma, 2015). Статеву активність можна відновлювати пацієнтам із СН I або II ФК за NYHA та тим, хто страждає на СН III чи IV ФК, якщо вони мають стабільний стан та отримують оптимальне лікування (Levine et al., 2012).



Самостійні дії осіб із хронічними захворюваннями для фізичної та емоційної стабільності	Самостійне спостереження за змінами ознак та симптомів	Реакція пацієнта на ознаки та симптоми, що виникають на тлі лікування
• Обмеження споживання солі за потреби • Обмеження вживання рідини за потреби • Обмеження/утримання від вживання алкоголю • Можливе застосування харчових добавок за нестачі поживних речовин • Щеплення • Належна фізична активність • Приймання ліків за призначенням • Розпізнавання розладів настрою • Підтримання здорового сну • Відмова від куріння, вживання ПАР • Адаптування подорожей та відпочинку за потреби	• Задишка • Набряк • Біль за грудиною • Зниження апетиту / нудота • Слабкість, швидка стомлюваність • Кашель, хрипи • Спрага • Серцебиття • Запаморочення • Рівень активності • Вага • Пульс, артеріальний тиск • Потреба у підтримці • Режим харчування • Підвищена температура, діарея, блювання • Депресія, поганий настрій	• Корегування терапії діуретиками • Корегування приймання інших ліків • Адаптування рівня активності • Адаптування режиму харчування • Потреба у підтримці • Звернення до лікаря

Рисунок. Основні аспекти самопомоги

Примітка: ПАР — психоактивні речовини.

Продовження на наст. стор.

Рекомендації. Поради щодо фізичної активності мають враховувати уподобання, потреби та цінності пацієнтів, вік, супутні захворювання, звички та аспекти роботи, матеріальне положення тощо (Piepoli et al., 2011). Протоколи тренувань необхідно адаптувати до кожного пацієнта стосовно інтенсивності (аеробної та анаеробної), типу (витривалості, опору, сили), методу (безперервного й інтервального), застосування (системні, регіональні, дихальні м'язи), контролю (з/без нагляду) та місця виконання (лікарні / медичні центри, вдома) (Hansen et al., 2018). Зокрема, програми фізичних вправ мають бути індивідуальними для особливих груп пацієнтів із СН, таких як хворі на СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ), особи старшого віку, кахектичні чи слабкі. Роль телереабілітації щодо поліпшення фізичних можливостей у пацієнтів із СН зростає.

Пацієнтів із СН та проблемами з сексуальною активністю, стосунками слід переконати визнати їх та запропонувати фармакотерапію еректильної дисфункції або направити до спеціаліста за потреби. Варто інформувати хворих про особливості витрати енергії / толерантності до фізичних навантажень та зв'язок між сексуальними проблемами і СН.

Оптимізація прихильності до лікування

Причини недотримання режиму терапії є багатofакторними. Ефективні втручання включають покращення розуміння пацієнтами із СН переваг приймання ліків (самодопомоги, а також доступу та довіри до постачальника медичних послуг та системи охорони здоров'я загалом (Gast, Mathes, 2019). Хворі з поганим комплаєнсом мають значно вищі показники госпіталізації та декомпенсації СН (Fitzgerald et al., 2011). У рекомендаціях вказано на доцільність проведення навчання пацієнтів з особливим акцентом на важливість прихильності до лікування та самодопомоги (Ponikowski et al., 2016).

Депресія, слабкість та зниження когнітивних функцій — клінічні фактори, які можуть впливати на комплаєнс пацієнта (Vitale et al., 2019; Leslie et al., 2019). Члени сім'ї та особи, що здійснюють догляд, відіграють важливу роль у поліпшенні самодопомоги (Buck et al., 2018; Hooper et al., 2018).

Рекомендації. Необхідно ретельно оцінити можливість поліпшити та обговорити пріоритети (виживання, якість життя, симптоми, побічні ефекти) із хворими та їх доглядальниками. У пацієнтів із супутніми захворюваннями слід оптимізувати лікування. При застосуванні препаратів із подібними фармакодинамічними властивостями перевагу варто віддавати лікам із цільовим дозуванням та доказовою базою, а не комбінованій терапії.

Лікарі мають надавати хворим інформацію про показання, дозування, користь, побічні ефекти препаратів та обговорити практичні питання, як-то оптимальний графік терапії, що робити у разі пропуску дози тощо. Фахівці з СН повинні розуміти, що на прихильність до лікування впливає кілька різних факторів, зокрема поліпрагмація, пов'язана з коморбідними захворюваннями, використання декількох доз ліків на день, розуміння пацієнтом необхідності їх приймати, вік, когнітивні проблеми, залежність та погана соціальна підтримка (Leslie et al., 2019; Wu et al., 2013). За потреби можна залучити мультидисциплінарну команду до обговорення плану ведення осіб зі складними супутніми патологіями, наприклад психолога, лікаря загальної практики тощо.

Для поліпшення моніторингу та прихильності до лікування доцільно застосовувати сучасні підходи, як-то електронна охорона здоров'я.

Оптимізація психологічного статусу

Багато пацієнтів із симптомами СН (II-IV ФК за NYHA) страждають на тривогу та депресію (Pattenden et al., 2007). Частка осіб із СН та депресивними симптомами під час госпіталізації зростає майже до 70% (Hare et al., 2014). Прояви депресії та тривоги можуть негативно впливати на інші види самодопомоги (наприклад, фізичну активність, прихильність до терапії), участь у прийнятті рішень та сімейну ситуацію (Müller-Tasch et al., 2018).

Депресія корелює з потенційними тяжкими симптомами, що призводять до підвищення частоти госпіталізацій і летальних випадків (Chioncel et al., 2017). Окрім того, вона пов'язана з підвищеною ризикованою поведінкою, поганим комплаєнсом хворих та соціальними

проблемами (Biddle et al., 2020). Хороша психологічна підтримка важлива як для пацієнтів, так і їхніх сімей (Ponikowski et al., 2016). Систематичний огляд та мета-аналіз 19 рандомізованих контрольованих досліджень (n=3447) продемонстрували користь фізичних вправ для добробуту в таких хворих (Tu et al., 2014).

Антидепресанти безпечні для пацієнтів із СН та не пов'язані зі збільшенням смертності. Проте достатніх доказів того, що їх застосування сприяє значному зменшенню проявів депресії або кардальних подій в осіб із СН, бракує (Rajeswaran et al., 2018; Sbolli et al., 2020). Втручання, такі як тай-чи, йога, медитація, релаксація та управління стресом, можуть покращити якість життя і психологічний статус хворих. Встановлено, що когнітивно-поведінкова терапія зменшує симптоми депресії у пацієнтів із СН (Peng et al., 2019; Freedland et al., 2015).

Рекомендації. У пацієнтів із СН може бути доцільним скринінг на наявність депресії та тривоги. Для точної оцінки психічного здоров'я та виявлення проблем слід розглянути використання опитувальників із само-оцінкою. За згодою пацієнта можна залучити родину (Buck et al., 2015). Хворим необхідно регулярно надавати інформацію про захворювання, варіанти лікування та самодопомоги, мотивувати їх брати участь у нефармакологічних втручаннях тощо. У разі потреби слід направити пацієнта для отримання психологічної/психіатричної допомоги.

Оптимізація сну

Пацієнти із СН часто погано сплять через періоди переважання легеневою рідиною. Це призводить до розвитку ортопноє, пароксизмальної нічної задишки та ніктурії (Pearse, Cowie, 2016). В осіб із СН психологічні проблеми (тривога, депресивні настрої) та ожиріння зазвичай асоційовані з безсонням. За даними досліджень, майже 75% таких хворих відзначають порушення та погану якість сну, 44% — неспокійний сон і 41% — труднощі із засипанням. Окрім того, 39% пацієнтів дуже рано прокидаються, а 32% не можуть знову заснути після раннього або короткого нічного пробудження (Jeon, Redeker, 2016; Al-Rawashdeh et al., 2017). Погана якість сну може впливати на здатність осіб із СН до адекватної самодопомоги (Spedale et al., 2020; Ryou et al., 2020).

Порушення дихання під час сну мають понад 50% пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (СНзнФВ) (Pearse, Cowie, 2016). У міру збільшення виразності СН зростає поширеність дихання Чейна — Стокса з центральним апное уві сні (Cowie et al., 2015). Іншим основним типом розладу сну в осіб із СН є обструктивне апное уві сні (ОАС), яке частіше спостерігається у хворих, що страждають на надмірну вагу, цукровий діабет або мають велику окружність шиї, ретро- чи прогнатизм (Cowie et al., 2018). Також ОАС розглядають як одне з супутніх захворювань при СНзбФВ.

При СН та ОАС можна розглянути терапію методом створення постійного позитивного тиску (СРАР) із застосуванням маски. Існують певні докази того, що таке лікування ОАС у пацієнтів із СН може зменшити симптоми, поліпшити серцеву функцію, біомаркери ССЗ та якість життя, але дані щодо зниження рівня смертності не є переконливими (Pearse, Cowie, 2016). Хворі на СНзнФВ та переважно із центральним апное уві сні не повинні отримувати адаптивну сервентиліацію, оскільки це може призвести до зростання частоти летальних випадків (Cowie et al., 2018).

Рекомендації. Проблеми зі сном у пацієнтів із СН слід оцінювати в межах комплексного клінічного обстеження. Зокрема, необхідно діагностувати основні причини їх розвитку, такі як переважання рідиною, ОАС або психологічні порушення (тривога, депресія), та призначити відповідні втручання. Варто мати на увазі, що безсоння може спричинити виникнення значних психічних та соматичних проблем зі здоров'ям в осіб із СН. Тому слід регулярно запитувати в них про характер і якість сну, а якщо порушення сну є, перевірити, чи наявна еуволемія. При виявленні депресії та тривоги за потреби доцільно направити пацієнта на консультацію до психолога/психіатра.

Якщо є підозра щодо наявності у пацієнта із СН порушення дихання під час сну, варто провести обстеження хворого під час сну, щоб підтвердити діагноз та тип апное. За наявності ОАС пацієнтові необхідно надати рекомендації щодо зниження/контролю ваги (за потреби)

та наголосити на необхідності регулярного використання СРАР протягом щонайменше 6 год/добу.

Також доцільно розглянути й обговорити користь і шкідливу дію ліків для регулювання сну. Бензодіазепіни зазвичай не рекомендують через можливість розвитку резистентності до лікування та залежності. У літніх осіб вони можуть погіршити когнітивні, моторні функції, навички водіння та підвищити ризик падіння. Антигістамінні препарати безпечні, але здатні викликати денну сонливість. Докази використання мелатоніну при СН відсутні. Зопіклон призначають частіше, адже він вважається безпечнішим, ніж бензодіазепіни (Sato et al., 2020; Manolis et al., 2021).

У пацієнтів із СН ефекти та віддалені клінічні наслідки застосування ліків для сну мають бути додатково вивчені. Також більшу увагу в таких хворих слід приділяти детермінантам якості сну та асоціаціям із супутніми патологіями. Взаємодія якості сну в осіб із СН та здатності до самопомоги потребує прискіпливішого розгляду.

Імунізація та профілактика інфекцій

Грипозна інфекція є важливим тригером серцево-судинних подій (Clar et al., 2015). Пацієнти із СН є вразливими до розвитку вірусних інфекцій (наприклад, COVID-19). Вакцинація проти вірусних інфекцій пов'язана зі значним зниженням ризику смерті від усіх причин у хворих на СН, що було нещодавно показано згідно з даними метааналізу за участю 179 158 пацієнтів, який включав осіб із СН (Rodrigues et al., 2020). Відповідно до рекомендацій, доцільно проводити щорічну імунізацію проти грипу та одноразову вакцинацію проти пневмококової інфекції (Ponikowski et al., 2016).

Рекомендації. Слід обговорити із хворими на СН переваги та можливі ризики, пов'язані з вакцинацією. Окрім того, варто розглянути застосування оптимальних втручань для захисту пацієнтів із СН від інфекцій та їх ускладнень.

Утримання від куріння та вживання психоактивних речовин

У настановах йдеться про необхідність отримання пацієнтами із СН консультації щодо відмови від куріння та вживання психоактивних речовин (ПАР) (Yancy et al., 2017). Використання електронних сигарет не рекомендоване, оскільки існує значно вищий ризик розвитку ССЗ серед користувачів електронних та звичайних сигарет порівняно з лише тютюнокурінням (Bhatnagar et al., 2019). При застосуванні кальяну курці піддаються значно вищому рівню важких і токсичних поліциклічних ароматичних вуглеводнів, ніж при курінні цигарок, а також токсичних речовин для кардіореспіраторної системи, як-то леткі органічні сполуки й важкі метали (кадмій, свинець), що можуть пошкодити кровоносні судини та мозок (Bhatnagar et al., 2019). Вживання ПАР, як-то кокаїн, амфетамін, екстазі, канабіс, псилоцибін, летючі речовини тощо, може викликати серйозні гострі зміни в роботі серцево-судинної системи, а також завдати незворотної шкоди серцю (Ghuran, Nolan, 2000).

Рекомендації. Незважаючи на те, що шкода куріння є очевидною, багато осіб із СН є активними курцями (13–54%) (Reyes et al., 2016). До того ж на тлі зловживання ПАР часто виникають пов'язані з цим психосоціальні проблеми. Тож пацієнт-орієнтована консультація з наданням чітких та обґрунтованих рекомендацій щодо відмови від куріння і вживання ПАР є важливою (Pipe et al., 2011). Доцільно розглянути направлення хворого для отримання психологічної підтримки або когнітивно-поведінкової терапії, якщо він хоче кинути курити або приймати ПАР.

При розгляді практики відмови від куріння доцільним може бути призначення затверджених методів фармакотерапії, як-то нікотинозаміна терапія (бупропіон, вареніклін), з моніторингом серцево-судинних побічних ефектів та медикаментозної взаємодії з препаратами для лікування ССЗ. Пацієнта із СН необхідно поінформувати, що вживання ПАР та куріння викликають можливість трансплантації серця.

Моніторинг змін у межах самопомоги

Погіршення СН або поява нових симптомів може суттєво впливати на якість життя пацієнтів та мати руйнівні негативні наслідки. Ефект самопомоги вивчали у багатьох дослідженнях, але конкретно самомоніторинг — у одному (Jonkman et al., 2016; Jonkman et al., 2016).

Моніторинг має включати відстеження ознак та симптомів СН, супутніх захворювань та побічних ефектів ліків (Mentz et al., 2014).

Моніторинг симптомів

Відповідно до рекомендацій, моніторинг ознак та симптомів СН є невід'ємною частиною самопомоготи. Раннє виявлення погіршення симптомів СН важливе для запобігання госпіталізації та зниження смертності серед хворих. Моніторинг можуть здійснювати клініцисти або пацієнти шляхом дистанційного контролю (з/без імплантованих пристроїв), включно зі структурованою підтримкою за допомогою телефону (Ponikowski et al., 2016).

Оцінку самопомоготи у пацієнтів із СН можна проводити шляхом застосування європейської шкали поведінки на тлі самопомоготи при серцевій недостатності (EHFScBS) або переглянутого індексу самопомоготи при серцевій недостатності (SCHFI) (Sedlar et al., 2017; Riegel et al., 2019). Ці надійні та доступні інструменти використовують як у наукових дослідженнях, так і у клінічній практиці для навчання хворих.

Клінічні переваги дистанційного моніторингу підтверджено за даними кількох метааналізів (Eurlings et al., 2019). У дослідженні TIM-HF2 було продемонстровано поліпшення прогнозу в осіб із СН у контексті цілодобової системи підтримки (Eurlings et al., 2019). Моніторинг за допомогою імплантованих пристроїв може покращити результати (Koehler et al., 2018).

Рекомендації. Пацієнти мають пройти навчання з моніторингу симптомів СН та обговорити з лікарем план лікування. Самоконтроль пацієнтами симптомів протягом життя може здійснюватися різними способами залежно від уподобань хворого та наявності ресурсів. Поточна пандемія COVID-19 змусила зосередитися на дистанційному моніторингу. Телемоніторинг можна розглядати як актуальний варіант підтримки пацієнтів у здійсненні самоконтролю.

Частота моніторингу залежить від клінічного стану пацієнтів та стабільності хвороби. Моніторинг симптомів слід виконувати щонайменше кожні шість місяців для осіб зі стабільною СН (NICE, 2020). Симптоми й ознаки для самостійного моніторингу в пацієнтів із СН

та клінічні стани / захворювання, що можуть бути причиною їх розвитку, наведені в таблиці.

Контроль побічних ефектів та ускладнень

Побічні ефекти ліків при СН зафіксовані у 10% у клінічних випробувань та 17-22% — обсерваційних (Wirta et al., 2018). Несприятливі явища зазвичай призводять до недотримання режиму терапії СН, але близько третини пацієнтів, які їх мають, не повідомляють про це лікарям (De Smedt et al., 2009). Як хворим, так і клініцистам нерідко буває важко відокремити симптоми захворювання від побічних ефектів лікарських засобів (Rogers et al., 2002).

У рекомендаціях із СН зазначено важливість надання пацієнтам вичерпної інформації про поширені побічні явища препаратів для лікування СН (Ponikowski et al., 2016; Yancy et al., 2018). Також слід повідомити хворим про необхідність вчасного інформування лікаря про симптоми, пов'язані з препаратами.

Занепокоєння щодо гіпотензії, спричиненої терапією, часто є безпричинно надмірною як серед пацієнтів із СН, так і лікарів. Важливо, що асимптоматична АГ не є підставою для зменшення приймання ліків або уникнення титрування дози вгору в осіб із СНзНФВ. Є дані, що інтенсивний контроль АТ у літніх осіб порівняно зі стандартним лікуванням не посилює ортостатичну АГ і не підвищує ризик травматичних падінь (Williamson et al., 2016).

Початкові дані щодо використання інструментів електронної охорони здоров'я для самоконтролю пацієнтів свідчать про значне збільшення позитивних змін у прийманні ліків. Однак доказів на підтвердження їх ефективності для виявлення побічних ефектів або підвищення задоволеності хворих досі бракує (Lancaster et al., 2018).

Зниження функцій нирок часто вважають побічною реакцією при застосуванні інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на СНзНФВ. Проте сучасні дані свідчать, що, незважаючи на погіршення функцій нирок, зниження рівня смертності на тлі лікування зберігається (Mullens et al., 2020).

Рекомендації. Майже половина пацієнтів із СН вважають побічні дії ліків серйозною проблемою,

спричиненою захворюванням. Чіткі рекомендації лікаря з обґрунтуванням необхідності терапії, можливості внесення в неї змін та спільного прийняття рішень допоможуть запобігти розвитку несприятливих явищ. Лікування СН слід починати препаратами у низьких дозах та збільшувати поступово.

У разі виникнення побічних ефектів слід відкорегувати режим лікування, пояснити пацієнтові причини їх розвитку та надати рекомендації щодо усунення цих проблем. При набряку губ або горла хворому потрібно наголосити негайно звернутися по медичну допомогу. Також для пацієнтів із СН доцільно провести консультацію щодо того, як знизити ризик падінь.

Необхідно виключити застій у легенях та печію як причину кашлю, перш ніж припиняти приймання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Крім того, хворим слід рекомендувати не пропускати терапію діуретиками, навіть коли вони знаходяться далеко від дому, але заохочувати вибирати оптимальний час приймання.

Доцільно порадити пацієнтам письмово фіксувати історію побічних ефектів. Важливо розробити стратегії запобігання та/або зниження частоти побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ліків, для довгострокової перспективи.

Рекомендації з лікування залежно від поведінки й стану хворих

Відповідно до рекомендацій, у пацієнтів із СН з ознаками та/або симптомами застійних явищ доцільно застосовувати діуретики для зменшення симптомів, збільшення фізичних навантажень і зниження ризику госпіталізації (Ponikowski et al., 2016). Гнучкий та індивідуалізований режим дозування діуретиків може покращити якість життя хворих та зменшити кількість госпіталізацій в осіб із СНзНФВ (Piano et al., 2011). Незважаючи на те, що рекомендовано використовувати діуретики у найменшій дозі та, за можливості, відмінити приймання петльових діуретиків, сучасних даних щодо припинення такої терапії у пацієнтів із СН небагато (Martens et al., 2018; Sica et al., 2018). Як відомо, корегування лікування діуретиками (частіше збільшення дози) може покращити клінічні результати (Abraham et al., 2016).

Через зміни стану пацієнтів (на тлі СН чи пов'язані з іншими причинами), може знадобитися корегування схеми лікування, зниження фізичної активності або зміна (тимчасова) споживання солі чи рідини.

Метою терапії діуретиками є досягнення та підтримання еуволемії за допомогою найменшої ефективної дози. Дозування цих препаратів необхідно з часом корегувати залежно від індивідуальних особливостей хворих. Гнучкий графік дозування діуретиків, що ґрунтується на конкретних ознаках та симптомах пацієнта із хронічною СН, є безпечним. В окремих осіб з еуволемією/гіповолемією застосування діуретиків може бути (тимчасово) припинене.

У пацієнтів із виразною генералізованою гіперемією, особливо за наявності набряку слизової кишечника, вплив фуросеміду при пероральному застосуванні може змінюватися через недостатню абсорбцію у шлунково-кишковому тракті. Рекомендовано перейти на інший діуретик або внутрішньовенне введення фуросеміду з метою збільшення діурезу, зменшення загальної непрохідності та набряку слизової кишечника й відновлення абсорбції пероральних діуретиків у шлунково-кишковому тракті.

Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та діуретики в осіб із виразною гіповолемією значно підвищують ризик гострого ураження нирок та/або гіперкаліємії. Можливо, слід тимчасово припинити лікування або зменшити дозування до нормалізації стану хворих.

Висновки

Самопомога є дуже важливою для покращення результатів лікування осіб із СН, зокрема якості життя, зниження частоти госпіталізацій та смертності. Однак багатьом пацієнтам важко дотримуватися рекомендацій щодо самопомоготи, ймовірно, через брак мотивації, звичностей чи підтримки. Медичні працівники відіграють важливу роль в інформуванні хворих, навчанні навичкам, адаптації даних та взаємодії з пацієнтами для прийняття спільних рішень. Самопомога не означає, що пацієнт має робити все сам. Члени родини, друзі чи доглядальники можуть бути залучені залежно від бажання та можливостей хворого до всіх аспектів самопомоготи (підтримка, моніторинг та лікування).

Підготувала **Олена Коробка**



Таблиця. Симптоми й ознаки для самостійного моніторингу в пацієнтів із СН та клінічні стани / захворювання, що можуть бути причиною їх розвитку	
Симптоми та ознаки	Клінічні стани / захворювання
Задихка Під час активності (ходьба по квартирі, сходами) У положенні лежачи / вночі Під час діяльності	Перевантаження рідиною, збільшення післянавантаження (відносно високий АТ), супутні патології (хронічне обструктивне захворювання легень), серцева ішемія
Набряк (ноги, руки, щиколотки, стегна, живота тощо)	Перевантаження рідиною
Біль за грудиною	Ішемія міокарда, перевантаження рідиною, збільшення післянавантаження (відносно високий АТ), супутні захворювання, тривога
Зниження апетиту / нудота	Перевантаження рідиною, тривога, ниркова недостатність
Слабкість, швидка стомлюваність	Перевантаження рідиною, прогресування СН, побічна дія ліків, проблеми зі сном, анемія
Кашель, хрипи	Перевантаження рідиною, побічний ефект на тлі лікування, супутні патології (хронічне обструктивне захворювання легень), збільшення післянавантаження (відносно підвищення АТ)
Спрага	Зневоднення, прогресування СН, побічна дія ліків (діуретиків)
Підвищене серцебиття	Аритмія
Запаморочення	Низький АТ (побічний ефект ліків), погіршення СН, аритмія, зневоднення
Знижений рівень активності	Клінічне погіршення, анемія
Вага (вимірювати регулярно/щодня за однакових умов, наприклад, після ранкового туалету)	Раптове підвищення ваги: перевантаження рідиною Втрата ваги: неправильне харчування, раптове зневоднення
Пульс	Перевантаження рідиною, аритмія, погіршення СН
АТ	Побічна дія ліків, гіпертонія / ортостатична гіпотензія
Інші аспекти для моніторингу/оцінки	Навіщо контролювати?
Потреба у підтримці	Можливо, знадобиться практична та емоційна підтримка
Режим харчування / споживання їжі	Для запобігання недоїданню
Лихоманка, діарея, блювання	Можливо, необхідні адаптація лікування чи споживання рідини, діагностика гострих супутніх захворювань
Депресія, поганий настрій, тривога	Ймовірно погіршення стану, потреба у підтримці
Реакція на зміни поведінки, пов'язаної з самопомогою	Можливо, необхідне підтвердження або зміна реакції на симптоми в майбутньому

ПОДІЯ №1 У КАРДІОЛОГІЇ* НОВЕ ПОКАЗАННЯ¹

ФОРКСІГА
схвалена для
лікування
пацієнтів з СН
зі зниженою
фракцією
викиду¹



Зображення гіпотетичних пацієнтів.

*Під «подією №1 у кардіології» слід розуміти реєстрацію в Україні нового показання для дапагліфлозину «лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду».

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). Р.П. UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії Р.П. необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин).¹ Склад: діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіону моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного ко-транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКГТ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформи неможливо через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілим. Корекція дози залежить від функції нирок та зв'язу з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксига пацієнтами із ШКО < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКО постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКО < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, який виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму мієлії рідниці (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг: ступеня зменшення об'єму мієлії рідниці. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фуріє, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. Діти. Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія випуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18.

¹ Інформація представлена у скороченому вигляді; для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенєка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконагляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://aestrereporting.astrazeneca.com/content/WebsiteServices/Global/286-globalaestrereporting-com/ua/> ua/home.html?Ukraine. Пройдіть за посиланням та дотримуйтеся інструкції.

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенєка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81.

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенєка». © AstraZeneca 2013-2021.

AstraZeneca

Ефективність та безпека дапагліфлозину на тлі терапії серцевої недостатності

Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) і пов'язані з нею ускладнення спричиняють погіршення якості життя хворих та зростання рівня смертності. У першому дослідженні ефекту інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфлозину в профілактиці та лікуванні СНзНФВ (DAPA-HF) препарат зменшував симптоми у пацієнтів, знижував ризик госпіталізації та летальних наслідків через СН. Однак важливо розуміти, чи справді ці ефекти доповнювали переваги інших науково обґрунтованих методів лікування СНзНФВ. K.F. Docherty et al. провели ретроспективний аналіз клінічних наслідків у хворих, які отримували дапагліфлозин порівняно із плацебо на додаток до фоновієї медикаментозної та апаратної терапії. Отримані результати опубліковані у виданні European Heart Journal (2020; 41: 2379-2392).

Оскільки у випробуванні DAPA-HF >90% із загальної кількості 4744 пацієнтів отримували блокатори ренінангіотензинової системи (РАС) та бета-блокатори (ББ) на вихідному рівні, K.F. Docherty et al. (2020) вивчали ефект дапагліфлозину, доданого до цих препаратів у вищій або нижчій дозі. Щодо інших методів терапії, зокрема антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), дигоксину та медичних пристроїв, автори аналізували результати залежно від того, чи проводили лікування на початку дослідження, чи ні. Також було оцінено ефект дапагліфлозину в пацієнтів залежно від комбінацій отримуваних препаратів.

Матеріали й методи дослідження

Дизайн дослідження та критерії включення/виключення

DAPA-HF — це проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що включало хворих на СНзНФВ із 410 медичних установ у 20 країнах, в якому оцінювали ефективність та безпеку дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу порівняно із плацебо на додачу до стандартного лікування. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь.

Критеріями включення відповідали чоловіки та жінки віком >18 років, які:

- мали СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA);
- мали ФВ ЛШ $\leq 40\%$;
- знаходилися на оптимальній фармакологічній та апаратній терапії з приводу СНзНФВ згідно з локальними рекомендаціями.

Пацієнти отримували лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), чи блокатором рецепторів ангіотензину II (БРА), або інгібітором рецепторів ангіотензину й неперилітину (ARNI) сакубітримол/валсартаном та ББ, а також АМР у рекомендованих дозах за відсутності протипоказань або непереносимості. Учасники також мали концентрацію N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) ≥ 600 пг/мл (≥ 400 пг/мл, якщо їх госпіталізували через СН протягом попередніх 12 місяців). В осіб із фібриляцією (ФП) або тріпотінням передсердь рівень NT-proBNP мав становити ≥ 1900 пг/мл незалежно від госпіталізації з приводу СН в анамнезі.

Ключові критерії виключення: симптоми гіпотонії або систолічний артеріальний тиск (САТ) <95 мм рт. ст., розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м² (чи швидке погіршення функції нирок), цукровий діабет 1-го типу або інший клінічний стан, який міг перешкодити участі пацієнта у дослідженні чи значно обмежити тривалість життя.

Клінічні наслідки

Первинна комбінована кінцева точка включала епізоди погіршення СН та випадки серцево-судинної (СС) смерті. Під епізодом погіршення СН мали на увазі незаплановану госпіталізацію або терміновий візит із проведенням внутрішньовенної терапії СН. Вторинні кінцеві точки включали комбінацію випадків госпіталізації з приводу СН або СС-смерті. Летальність від усіх причин була заздалегідь визначеною вторинною кінцевою точкою. Автори проаналізували вплив дапагліфлозину порівняно із плацебо на первинний сукупний результат та окремий компонент СС-смерті.

Підгрупи фонового лікування

У ретроспективному аналізі K.F. Docherty et al. (2020) порівнювали ефект дапагліфлозину та плацебо у підгрупах, які включали щонайменше 200 осіб, котрим було призначено інші фонові фармакологічні методи терапії та апаратне лікування. Хворі отримували діуретики, глікозиди наперстянки (далі — дигоксин), АМР, сакубітримол/валсартан, івабрадин, імплантований кардіовертер-дефібрилятор (ІКД) або серцеву ресинхронізаційну терапію (СРТ) + дефібрилятор, а також СРТ (СРТ + пейсмейкер чи СРТ + дефібрилятор).

Оскільки пацієнтів, які не приймали ББ або блокатор РАС, було небагато, автори проаналізували ефект досліджуваного препарату відповідно до дози на вихідному рівні, визначений як ≥ 50 та <50% від цільової. Крім того, було розглянуто ефект лікування у пацієнтів, які отримували ≥ 50 і <50% від цільової дози АМР.

Цільові добові дози для ББ були взяті з чинних рекомендацій та включали: 50 мг карведилолу, 10 мг бісопрололу, по 200 мг метопрололу суцільнату та метопрололу тартрату і 10 мг небіволулу (Yancy et al., 2013; Ponikowski et al., 2016). Хворих (n=85) на інших ББ класифікували як таких, що приймали <50% від цільової дози. Цільовими добовими дозами для іАПФ та БРА були 150 мг каптоприлу, 40 мг еналаприлу, 40 мг фозиноприлу, 35 мг лізиноприлу, 16 мг периндоприлу, 40 мг квінаприлу, 10 мг раміприлу, 4 мг трандолаприлу, 32 мг кандесартану, 150 мг лозартану, 320 мг валсартану, 300 мг ірбесартану. Пацієнтів (n=315) на інших іАПФ/БРА класифікували як таких, що приймали <50% від цільової дози. Цільові дози для АМР визначали як 50 мг/добу еплеренону або спіронолактону.

Статистичний аналіз

Базові характеристики між групами порівнювали за допомогою критерію Змускала — Воллеса для безперервних змінних та критерію χ^2 -квадрат — для категоріальних. Вплив дапагліфлозину порівняно із плацебо на кожний

результат вивчали з використанням відносного ризику (ВР) та 95% довірчого інтервалу (ДІ), отриманих із моделей пропорційних ризиків Кокса, що були стратифіковані відповідно до діагностичного статусу та скореговані з огляду на госпіталізації з приводу СН в анамнезі та медикаментозні призначення у групі лікування.

Також ефект дапагліфлозину порівняно із плацебо на частку пацієнтів у вигляді показника відношення шансів (ВШ) розглядали як клінічно значуще (≥ 5 балів) поліпшення або погіршення загального бала за шкалою оцінки симптомів KCCQ-TSS на 8-му місяці після рандомізації (Kosiborod et al., 2020). Несприятливі явища реєстрували у пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу дапагліфлозину чи плацебо.

Всі аналізи проводили із застосуванням Stata, версії 16 (Колледж-Стейшн, Техас, США) та SAS, версії 9.4 (Інститут SAS, Кері, Північна Кароліна, США). Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів відповідно до фоновієї терапії

Більшість учасників DAPA-HF отримували діуретики (84%), блокатор РАС (94%) та ББ (96%). З-поміж 3952 пацієнтів на терапії блокатором РАС 38% приймали $\geq 50\%$ рекомендованої цільової дози. Серед 4558 осіб на лікуванні ББ 52% застосовували $\geq 50\%$ цільової дози відповідно до поточних настанов. Загалом 71% хворих отримували АМР, 19% — дигоксин, 26% було встановлено дефібрилятор, а 7% — пристрій СРТ. Більшість пацієнтів (96%) лікувалися принаймні двома іАПФ/БРА/ARNI, ББ та/або АМР, при цьому 65% приймали препарати всіх трьох класів.

Порівняно із загальною популяцією DAPA-HF пацієнти, які отримували дигоксин, мали нижчий показник ФВ ЛШ та при зіставленні з іншими підгрупами лікування — найгірші ФК за NYHA, найвиразніші симптоми згідно з KCCQ-TSS, найбільшу концентрацію NT-proBNP та найвищу частоту попередніх госпіталізацій із приводу СН та ФП. Не враховуючи пацієнтів із ФП, подібні тенденції спостерігались у хворих, які приймали діуретики та АМР, в яких також було відзначено гіршу функцію нирок, ніж у загальній популяції DAPA-HF.

У пацієнтів, що отримували сакубітримол/валсартан, частіше встановлювали імплантований пристрій (ІКД та/або СРТ), до того ж у них було зафіксовано нижчі середні ФВ ЛШ та NT-proBNP, ніж у загальній когорті. Учасники на лікуванні івабрадином з меншою імовірністю приймали ББ або мали ФП, ніж загальна популяція DAPA-HF.

У пацієнтів, які отримували $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС, спостерігалися вищий рівень САТ і нижчі середні показники NT-proBNP та KCCQ-TSS, ніж у загальній популяції DAPA-HF. За виключенням меншого бала KCCQ-TSS, між хворими, які приймали $\geq 50\%$ від цільової дози ББ, не було значущих відмінностей порівняно із загальною когортою дослідження.

Серед учасників зі встановленим пристроєм було менше жінок (особливо з ІКД), до того ж вони зазвичай були старшого віку, ніж у загальній популяції DAPA-HF. Також ці пацієнти мали гіршу оцінку за KCCQ-TSS і нижчу ФВ ЛШ. У пацієнтів на СРТ було відзначено середній рівень NT-proBNP, погіршення функції нирок, і вони частіше були госпіталізовані з приводу СН порівняно із загальною когортою.

Ефект дапагліфлозину на тлі фоновієї терапії

Показники ВР щодо ефекту дапагліфлозину порівняно із плацебо на первинну комбіновану кінцеву точку та СС-смерть на тлі фоновієї терапії підсумовані у таблицях 1 і 2 відповідно. Переваги дапагліфлозину порівняно із плацебо були незмінними у всіх підгрупах лікування, зокрема діуретиком, дигоксином, АМР, сакубітримол/валсартаном, івабрадином та зі встановленими пристроями (ІКД чи СРТ), без значної фармакологічної взаємодії між групами щодо первинної комбінованої кінцевої точки чи СС-смерті.

При вивченні ефекту дапагліфлозину порівняно із плацебо від фоновієї терапії іАПФ/БРА, ББ та АМР був показаний зіставний вплив дапагліфлозину та плацебо у пацієнтів, які отримували $\geq 50\%$ від цільової дози зазначених препаратів порівняно з такими на нижчій дозі (табл. 1, 2).

Ефект дапагліфлозину на тлі фонового комбінованого лікування

Показники ВР при застосуванні дапагліфлозину порівняно із плацебо щодо СС-смерті та первинну комбіновану кінцеву точку на тлі різної фоновієї комбінованої терапії узагальнено у таблицях 2 і 3 відповідно. Було відзначено незмінний сприятливий ефект дапагліфлозину незалежно від того, чи отримували пацієнти комбінацію блокатора РАС, ББ та АМР, чи не застосовували всі три методи лікування на вихідному рівні. Ані комбінація ІКД та $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС чи ББ, ані поєднання АМР і $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС або ББ не впливали на відповідь хворих на дапагліфлозин (табл. 2, 3).

Незначна частка пацієнтів (7%) на початковому етапі отримувала чотирикомпонентну терапію дапагліфлозином, сакубітримол/валсартаном, ББ та АМР. Користь дапагліфлозину в цій підгрупі була незмінною без суттєвої медикаментозної взаємодії порівняно з учасниками, які не отримували такого лікування.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вплив дапагліфозину на інші клінічні показники

Що стосується ефекту дапагліфозину на частоту та тяжкість симптомів залежно від фонові терапії, значно більша частка хворих на дапагліфозині порівняно із плацебо повідомила про поліпшення стану (на ≥ 5 балів) згідно з KCCQ-TSS через вісім місяців після рандомізації та значно менша – про погіршення (на ≥ 5 балів). Цей ефект був стійким у всіх підгрупах фонові терапії.

При вивченні впливу дапагліфозину порівняно із плацебо на зміну САТ та сироваткового креатиніну на тлі фонові терапії було виявлено, що дапагліфозин знижував САТ через вісім місяців із часу рандомізації, без суттєвої зміни ефекту залежно від фонові лікування. Незначне збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, яке спостерігалось при застосуванні дапагліфозину порівняно із плацебо через вісім місяців, було зрівняним в аналізованих підгрупах.

У пацієнтів, які отримували діуретик, несприятливі явища, пов'язані зі зменшенням об'єму циркулюючої крові, частіше виникали при застосуванні дапагліфозину порівняно із плацебо. Подібна картина спостерігалась у пацієнтів, які отримували $\geq 50\%$ від цільової дози АМР, комбінації блокаторів РАС, ББ та АМР та поєднання $\geq 50\%$ від цільової дози блокаторів РАС і ББ.

Побічні реакції з боку нирок були менш поширеними при застосуванні дапагліфозину порівняно із плацебо без різниці між хворими, які отримували чи не отримували діуретик на початковому етапі. У пацієнтів, які приймали $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС, частіше мали місце ниркові побічні ефекти при використанні дапагліфозину порівняно із плацебо, ніж серед тих, хто отримував $< 50\%$ від цільової дози. При цьому аналогічну картину було відзначено у хворих, що перебували на комбінованій терапії, яка включала $\geq 50\%$ від цільової дози блокатора РАС.

Обговорення

За наявними даними, нові методи лікування покращують клінічні наслідки в осіб із СНЗнФВ, але постає запитання, чи дійсно користь від них є більшою порівняно із традиційною терапією. Як відомо, трьома основними фармакологічними варіантами лікування СНЗнФВ є блокатори РАС (АПФ/БРА), ББ та АМР, кожний з яких знижує госпіталізацію та смертність серед хворих, зокрема при комбінації ББ та АМР із блокатором РАС, а АМР – із ББ (Packer et al., 2001; Flather et al., 2005; Zannad et al., 2011).

За останнє десятиліття три нові медикаментозні підходи продемонстрували додаткові переваги при їх додаванні до зазначених основних методів терапії: інгібітор синусового вузла івабрадин, інгібітор неперилізину сакубітрин та інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу дапагліфозин (McMurray et al., 2010, 2019; Swedberg et al., 2010). K.F. Docherty et al. (2020) довели, що дапагліфозин не тільки поліпшував клінічні результати при поєднанні із блокаторами РАС, ББ та АМР, але й показав стабільну користь незалежно від того, чи включала фонові терапія івабрадин або сакубітрин/валсартан, чи ні.

Окрім того, було показано, що жоден із вказаних препаратів не погіршував відповідь пацієнтів на терапію дапагліфозином. Це підтверджує той факт, що інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу відбувається незалежним чином та доповнює інші методи лікування СНЗнФВ.

Табл. 1. Вплив дапагліфозину порівняно із плацебо на первинну комбіновану кінцеву точку при фонові терапії СН

	Дапагліфозин	Плацебо		ВР (95% ДІ)	р щодо фармакол. взаємодій
Загальний ефект (n=4744)	386/2373 (16,3%)	502/2371 (21,2%)		0,74 (0,65; 0,85)	
Діуретики Так (n=4008) Ні (n=736)	358/2001 (17,9%) 28/372 (7,5%)	457/2007 (22,8%) 45/364 (12,4%)		0,76 (0,66; 0,87) 0,57 (0,36; 0,92)	0,27
АМР Так (n=3370) Ні (n=1374)	281/1696 (16,6%) 105/677 (15,5%)	361/1674 (21,6%) 141/697 (20,2%)		0,74 (0,63; 0,87) 0,74 (0,57; 0,95)	0,97
Дігоксин Так (n=887) Ні (n=3857)	98/445 (22,0%) 288/1928 (14,9%)	111/442 (25,1%) 391/1929 (20,3%)		0,86 (0,66; 1,13) 0,71 (0,61; 0,83)	0,21
ARNI Так (n=508) Ні (n=4236)	41/250 (16,4%) 345/2123 (16,3%)	56/258 (21,7%) 446/2113 (21,1%)		0,75 (0,50; 1,13) 0,74 (0,65; 0,86)	1,00
Івабрадин Так (n=228) Ні (n=4516)	24/119 (20,2%) 362/2254 (16,1%)	29/109 (26,6%) 473/2262 (20,9%)		0,73 (0,42; 1,25) 0,74 (0,65; 0,85)	0,94
іАПФ/БРА, цільова доза $< 50\%$ (n=2435) $\geq 50\%$ (n=1517)	199/1205 (16,5%) 109/794 (13,7%)	254/1230 (20,7%) 148/723 (20,5%)		0,78 (0,65; 0,94) 0,64 (0,50; 0,82)	0,21
ББ, цільова доза $< 50\%$ (n=2209) $\geq 50\%$ (n=2349)	189/1099 (17,2%) 172/1179 (14,6%)	255/1110 (23,0%) 227/1170 (19,4%)		0,71 (0,59; 0,86) 0,74 (0,61; 0,90)	0,76
АМР, цільова доза $< 50\%$ (n=417) $\geq 50\%$ (n=2953)	33/216 (15,3%) 248/1480 (16,8%)	42/201 (20,9%) 319/1473 (21,7%)		0,71 (0,45; 1,12) 0,74 (0,63; 0,88)	0,82
ІКД* Так (n=1242) Ні (n=3502)	114/622 (18,3%) 272/1751 (15,5%)	145/620 (23,4%) 357/1751 (20,4%)		0,77 (0,61; 0,99) 0,73 (0,63; 0,86)	0,73
СРТ** Так (n=354) Ні (n=4390)	35/190 (18,4%) 351/2183 (16,1%)	36/164 (22,0%) 466/2207 (21,1%)		0,85 (0,53; 1,36) 0,73 (0,64; 0,84)	0,58

Примітки: * ІКД або СРТ зі встановленням дефібрилятора; ** СРТ з/без встановлення дефібрилятора.

Табл. 2. Вплив дапагліфозину порівняно із плацебо на СС-смерть при фонові терапії СН

	Дапагліфозин	Плацебо		ВР (95% ДІ)	р щодо фармакол. взаємодій
Загальний ефект (n=4744)	227/2373 (9,6%)	273/2371 (11,5%)		0,82 (0,69; 0,98)	
Діуретики Так (n=4008) Ні (n=736)	211/2001 (10,5%) 16/372 (4,3%)	248/2007 (12,4%) 25/364 (6,9%)		0,85 (0,71; 1,02) 0,61 (0,32; 1,14)	0,32
АМР Так (n=3370) Ні (n=1374)	171/1696 (10,1%) 56/677 (8,3%)	207/1674 (12,4%) 66/697 (9,5%)		0,80 (0,66; 0,98) 0,87 (0,61; 1,24)	0,69
Дігоксин Так (n=887) Ні (n=3857)	54/445 (12,1%) 173/1928 (9,0%)	62/442 (14,0%) 211/1929 (10,9%)		0,84 (0,58; 1,21) 0,82 (0,67; 1,00)	0,89
ARNI Так (n=508) Ні (n=4236)	18/250 (7,2%) 209/2123 (9,8%)	21/258 (8,1%) 252/2113 (11,9%)		0,90 (0,48; 1,69) 0,82 (0,68; 0,98)	0,83
Івабрадин Так (n=228) Ні (n=4516)	14/119 (11,8%) 213/2254 (9,4%)	11/109 (10,1%) 262/2262 (11,6%)		1,20 (0,54; 2,65) 0,81 (0,67; 0,97)	0,36
іАПФ/БРА, цільова доза $< 50\%$ (n=2435) $\geq 50\%$ (n=1517)	120/1205 (10,0%) 61/794 (7,7%)	146/1230 (11,9%) 85/723 (11,8%)		0,84 (0,66; 1,07) 0,64 (0,46; 0,88)	0,19
ББ, цільова доза $< 50\%$ (n=2209) $\geq 50\%$ (n=2349)	120/1099 (10,9%) 90/1179 (7,6%)	144/1110 (13,0%) 119/1170 (10,2%)		0,83 (0,65; 1,06) 0,75 (0,57; 0,99)	0,60
АМР, цільова доза $< 50\%$ (n=417) $\geq 50\%$ (n=2953)	15/216 (6,9%) 156/1480 (10,5%)	15/201 (7,5%) 192/1473 (13,0%)		0,96 (0,47; 1,97) 0,79 (0,64; 0,98)	0,62
ІКД* Так (n=1242) Ні (n=3502)	59/622 (9,5%) 168/1751 (9,6%)	67/620 (10,8%) 206/1751 (11,8%)		0,90 (0,63; 1,28) 0,80 (0,66; 0,99)	0,64
СРТ** Так (n=354) Ні (n=4390)	19/190 (10,0%) 208/2183 (9,5%)	19/164 (11,6%) 254/2207 (11,5%)		0,89 (0,47; 1,68) 0,82 (0,68; 0,98)	0,86
іАПФ/БРА + ББ + АМР Так (n=2765) Ні (n=1979)	135/1401 (9,6%) 92/972 (9,5%)	174/1364 (12,8%) 99/1007 (9,8%)		0,74 (0,59; 0,93) 0,97 (0,73; 1,28)	0,14
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози Так (n=975) Ні (n=3769)	34/523 (6,5%) 193/1850 (10,4%)	49/452 (10,8%) 224/1919 (11,7%)		0,60 (0,39; 0,93) 0,89 (0,73; 1,08)	0,09
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + АМР Так (n=711) Ні (n=4033)	29/372 (7,8%) 198/2001 (9,9%)	40/339 (11,8%) 233/2032 (11,5%)		0,66 (0,41; 1,06) 0,86 (0,71; 1,04)	0,29
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + ІКД* Так (n=244) Ні (n=4500)	10/134 (7,5%) 217/2239 (9,7%)	13/110 (11,8%) 260/2261 (11,5%)		0,63 (0,28; 1,45) 0,83 (0,70; 1,00)	0,52
ARNI + ББ + АМР Так (n=332) Ні (n=4412)	8/161 (5,0%) 219/2212 (9,9%)	12/171 (7,0%) 261/2200 (11,9%)		0,67 (0,27; 1,66) 0,83 (0,69; 0,99)	0,73

Примітка: * ІКД або СРТ зі встановленням дефібрилятора.

Спершу ці ліки вважалися ефективними лише щодо зниження рівня глюкози в межах терапії цукрового діабету 2-го типу. Однак висновки, отримані у дослідженні DAPA-HF, свідчать, що користь дапагліфлозину спостерігалася як у пацієнтів із цукровим діабетом, так і без нього, відповідно, не залежить від його глюкозознижувачого ефекту (McMurray et al., 2019).

Окрім того, були запропоновані різні теорії щодо механізмів дії дапагліфлозину, зокрема діуретичного ефекту, збільшення ниркової секреції еритропоєтину, зменшення фіброзу міокарда, разом

із потенційним впливом на периферичну судинну систему, транспортери іонів, адипокіни та активність симпатичної нервової системи (Verma, McMurray, 2018). Також автори вивчали ефективність дапагліфлозину відповідно до доз блокаторів РАС, ББ та АМР як фонового лікування. Було виявлено стабільну користь дапагліфлозину незалежно від того, чи приймали пацієнти зазначені препарати у вищих ($\geq 50\%$ від цільової дози) чи нижчих ($< 50\%$) дозуваннях.

Апаратна терапія відіграє важливу роль у лікуванні СНзФВ, але дослідження, проведені у реальних умовах,

вказують на недостатнє використання медичних пристроїв у клінічній практиці (Marzec et al., 2017; Schrage et al., 2019). При аналізі ефекту дапагліфлозину в осіб з ІКД та СРТ К.Ф. Docherty et al. (2020) виявили стійкі переваги для хворих обох підгруп, до того ж не було впливу фонові апаратної терапії щодо зміни відповіді пацієнтів на дапагліфлозин.

Серед іншого, автори вивчали ефект дапагліфлозину на додаток до лікування, що включало дигоксин. Адаже, за даними масштабного рандомізованого дослідження, дигоксин знижував

частоту госпіталізації при поєднанні з іАПФ у хворих на СНзФВ (Digitalis Investigation Group, 1997). Знову ж таки, дапагліфлозин показав стійкий ефект незалежно від того, чи включала фонову терапію дигоксин чи ні.

Висновки

K.F. Docherty et al. (2020) провели ретроспективний аналіз ефекту дапагліфлозину на тлі лікування такими препаратами, як діуретик, дигоксин, АМР, сакубітріл/валсартан, івабрадин, а також апаратної терапії ІКД та СРТ. Окрім того, було вивчено вплив дапагліфлозину залежно від дози іАПФ/БРА, ББ та АМР (≥ 50 та $< 50\%$ від цільової). До того ж автори проаналізували первинну комбіновану кінцеву точку, що складалася з погіршення СН та СС-смерті.

Було виявлено, що додавання дапагліфлозину до стандартних наявних схем лікування СН може значно поліпшити прогноз пацієнтів із СНзФВ за впливом на первинну комбіновану кінцеву точку і СС-смерть. Додавання дапагліфлозину можна здійснювати на будь-якому етапі: як у хворих, що отримують лише ББ/іАПФ, так і ББ/іАПФ + АМР + ARNI.

Таким чином, були встановлені стійкі переваги дапагліфлозину порівняно із плацебо щодо покращення прогнозу в пацієнтів із СНзФВ незалежно від фонові медикаментозної та апаратної терапії. Результати дослідження свідчать про те, що ефекти дапагліфлозину доповнюють і підсилюють отримані при застосуванні стандартних методів лікування СНзФВ.

Підготувала **Олена Коробка**



Табл. 3. Вплив дапагліфлозину порівняно із плацебо на первинну сукупну кінцеву точку при фоновій комбінованій терапії СН

	Дапагліфлозин	Плацебо		ВР (95% ДІ)	р щодо фармакол. взаємодій
Загальний ефект (n=4744)	220/1401 (15,7%)	502/2371 (21,2%)		0,74 (0,65; 0,85)	
іАПФ/БРА + ББ + АМР Так (n=2765) Ні (n=1979)	220/1401 (15,7%) 166/972 (17,1%)	285/1364 (20,9%) 217/1007 (21,6%)		0,72 (0,61; 0,86) 0,77 (0,63; 0,94)	0,64
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози Так (n=975) Ні (n=3769)	67/523 (12,8%) 319/1850 (17,2%)	86/452 (19,0%) 416/1919 (21,7%)		0,66 (0,48; 0,91) 0,77 (0,66; 0,89)	0,40
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + АМР Так (n=711) Ні (n=4033)	48/372 (12,9%) 338/2001 (16,9%)	62/339 (18,3%) 440/2032 (21,7%)		0,70 (0,48; 1,01) 0,75 (0,65; 0,87)	0,65
іАПФ/БРА $\geq 50\%$ від цільової дози + ББ $\geq 50\%$ від цільової дози + ІКД* Так (n=244) Ні (n=4500)	16/134 (11,9%) 370/2239 (16,5%)	26/110 (23,6%) 476/2261 (21,1%)		0,50 (0,27; 0,94) 0,76 (0,66; 0,87)	0,16
ARNI + ББ + АМР Так (n=332) Ні (n=4412)	23/161 (14,3%) 363/2212 (16,4%)	34/171 (19,9%) 468/2200 (21,3%)		0,70 (0,41; 1,19) 0,74 (0,65; 0,85)	0,86

Примітка: * ІКД або СРТ зі встановленням дефібрилятора.

КАРДІОЛОГІЯ

ДАЙДЖЕСТ

Зміни міокарда лівого шлуночка у дітей на тлі безсимптомного або легкого перебігу COVID-19

Клінічні прояви COVID-19 у дітей порівняно з дорослими пацієнтами зазвичай сприймаються як менш тяжкі. D. Sirico et al. нещодавно провели дослідження, в якому мали на меті оцінити ураження серця у раніше здорових дітей із безсимптомним або легким перебігом інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2. Отримані результати опубліковані у виданні European Heart Journal (2021).

Методи та результати. Автори дослідження проаналізували когорту із 53 педіатричних пацієнтів (55% чоловічої статі, середній вік – $7,5 \pm 4,7$ року), в яких був підтверджений діагноз SARS-CoV-2. COVID-19 у цій групі дітей перебігав безсимптомно або в легкій формі. Контрольну групу становили 32 здорові учасники, порівнянні за віком, статтю та площею поверхні тіла.

Пацієнтам проводили стандартну трансторакальну та спекл-трекінгову ехокардіографію принаймні через три місяці після встановлення діагнозу COVID-19. Фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) була в межах норми, але значно нижча у дітей із підтвердженням COVID-19 порівняно із групою контролю ($62,4 \pm 4,1\%$ vs $65,2 \pm 5,5\%$; $p=0,012$). Трикуспідальна кільцева плоска систолічна екскурсія ($20,1 \pm 3$ мм vs $19,8 \pm 3,4$ мм; $p=0,822$) та глобальний позовжний стрейн ЛШ ($-21,9 \pm 2,4\%$ vs $-22,6 \pm 2,5\%$; $p=0,208$) виявилися зіставними між двома групами.

Регіональний аналіз стрейну ЛШ показав значне зниження середньостінних сегментів ЛШ у учасників основної групи порівняно з контролем. Окрім того, у групі COVID-19 було 14 пацієнтів із регіональним піковим систолічним стрейном -16% (-2,5 Z-оцінки у здоровій когорті) принаймні у двох сегментах. У цих дітей не спостерігалось жодної різниці щодо симптомів та серологічних даних порівняно з іншими пацієнтами основної групи.

Висновки. Інфекція SARS-CoV-2 може впливати на деформацію ЛШ у 26% дітей незважаючи на безсимптомний або легкий перебіг хвороби. Потрібні подальші дії для перевірки зворотності цих змін та їх впливу на довгострокові результати.

За матеріалами www.academic.oup.com

Вплив пандемії COVID-19 на внутрішньолікарняну смертність від серцево-судинних захворювань

Пандемія COVID-19 призвела до підвищення рівня летальності як безпосередньо від COVID-19, так і через інші стани, зокрема серцево-судинні захворювання (ССЗ). Цьогоріч вчені прагнули дослідити надлишкову лікарняну смертність, не пов'язану з інфекцією COVID-19, за низкою ССЗ.

Методи та результати. Було проведено систематичний аналіз 15 досліджень, у яких вивчали рівень смертності серед пацієнтів, що були госпіталізовані за приводу ССЗ без інфекції SARS-CoV-2, порівняно з періодом поза пандемією COVID-19. Загалом науковці розглянули дані 27 421 хворого, що страждав на ССЗ. Середній рівень госпітальної летальності становив 10,4% ($n=974$) у групі COVID-19 та 5,7% ($n=1026$) – порівняння. При зіставленні з періодами поза пандемією об'єднаний коефіцієнт ризику (КР) продемонстрував збільшення внутрішньолікарняної смертності на 62% під час захворюваності на COVID-19: 95% довірчий інтервал (ДІ) склав 1,20-2,20 ($p=0,002$).

У дослідженнях, де фіксували зменшення кількості хворих на $> 50\%$, що прийшли на прийом до лікаря під час пандемії COVID-19, відзначали найбільше зростання рівня смертності порівняно з тими, в яких показник становив $< 50\%$ (КР 2,74; 95% ДІ 2,43-3,10) vs 1,21 (95% ДІ 1,07-1,37); $p<0,001$. Спостережувана підвищена летальність була послідовною при різних ССЗ ($p=0,74$ для взаємодії).

Висновки. Таким чином, внутрішньолікарняна смертність серед пацієнтів із ССЗ зросла порівняно із періодами поза пандемією, незалежно від супутньої інфекції COVID-19. Даний ефект був виразнішим у дослідженнях із найбільшим зниженням частоти госпіталізацій. Це свідчить про те, що, ймовірно, йдеться про когорту пацієнтів із найтяжчим перебігом ССЗ у зазначений період.

За матеріалами www.academic.oup.com

Роксера®

розувастатин

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



АТОРИС

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

аторвастатин



ВАЛАРОКС

розувастатин / валсартан



Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С04А07. **Показання.** Лікування гіперліпідемії: первинна гіперліпідемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперліпідемія. 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 в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вжитті існуючих факторів для міотоксичності ускладненої, 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 дозу, рекомендовану Роксера. Роксера можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливі: астения, реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатиніна; а також підвищення рівня HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХС 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.

Аторис. Лікарська форма. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТХ С04А05. **Показання.** Гіперліпідемія (первинна гіперліпідемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; первинна дисбеталіпропротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперліпідемія; гетерозиготна сімейна гіперліпідемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівня трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують 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 клінічного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповідей. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку пошкодження: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперлікемія, гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевих функцій, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: кандидоз. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: звін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперлікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Генітобурні порушення: гелятія, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алергія, ангіоневротичний набряк, бульбозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, ший, слабкість м'язів, міопатія, міогіт, рабдоміоліз, тендітності. Загальні порушення: нездужання, пірехсія, астения, біль у грудях, периферичний набряк, стомлюваність, прононія. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатиніна в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричиняє виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполипопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполипопротеїну 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.

Валарок. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С04В01. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є селективним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не притягує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II. Групування бракінніну, відповідно, він не підвищує рівня бракінніну або речовини Р1 маламоліно, що він може асоціювати з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4-6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідроксі-3-метилглутарил коензим А на мезоглобулін, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту — через 2 тижні. Максимальний ефект — через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарок показаний як засіб терапії артеріальної гіпертензії (АТ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозах, які мають високий ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперліпідемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперліпідемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, 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; супутній прийом циклоспору; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки; білірubin цитроз печінки або холестаза; одночасне застосування з аспірином для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валарокс — 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнта повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валарокс повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідала такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата п'яної, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астения. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Додаткова інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. 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).

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



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

UA-2020-003402

Судинний вік як предиктор серцево-судинних ускладнень: можливості діагностики та корекції

У квітні 2021 р. за підтримки Асоціації превентивної та антиейджинг медицини відбувся змістовний дискусійний клуб «Судинний вік як предиктор серцево-судинних ускладнень: можливості діагностики та корекції» в онлайн-форматі. Модератором виступив д. мед. н., професор, завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупиця Олег Йосипович Жарінов. Основним спікером була завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко.

Професор Жарінов почав дискусію з тези, що вік людини визначається не цифрою в паспорті, а станом її судин. Оцінка судинного віку відіграє ключову роль у стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень, лікуванні кардіологічних захворювань, первинній та вторинній профілактиці.

Л.А. Міщенко нагадала слухачам про синдром раннього старіння судин, який характеризується патогенетично передчасним і прискореним розвитком структурних та функціональних вікових змін у судинах. Чим більше у пацієнта з артеріальною гіпертензією (АГ) коморбідних станів чи факторів ризику, як-от підвищення рівня загального холестерину (ХС), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), цукровий діабет (ЦД), куріння, тим вищий ризик СС-ускладнень, особливо атеросклерозу (Nilsson et al., 2009).

Для діагностики синдрому раннього старіння судин у межах Фремінгемського дослідження було створено шкалу оцінки віку судин (D'Aagostino et al., 2008). За допомогою цього інструмента аналізують вік пацієнта, статус куріння, рівень артеріального тиску (АТ), загального ХС та ЛПНЩ. На основі сумарної оцінки з'ясовують відповідність паспортного віку людини до кількості отриманих балів.

Сучасна діагностика уражень судин

В актуальній настанові Європейського товариства з гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2018 р. щодо менеджменту пацієнтів з АГ було вказано на доцільність своєчасної оцінки ураження артерій у цій групі хворих. Дана тема трансформувалася у палку дискусію. Лариса Анатоліївна акцентувала, що визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) для аналізу ураження артерій в осіб з АГ в Україні майже не застосовують через дефіцит необхідного обладнання та його вартість. Проте цей показник є великим інформативним, адже відображає стан еластичності медіального шару артерій м'язового типу. Слід пам'ятати, що при ШППХ >10 м/с можна говорити про жорсткість аорти та/або атеросклероз і фактор СС-ризiku.

Найпоширенішим інструментальним методом оцінки атеросклеротичних змін судин у пацієнтів з АГ в Україні залишається ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій для виявлення атеросклеротичної бляшки. Спікерка наголосила на ефективності та доцільності застосування ще одного методу — визначенні голміково-плечового індексу, який є дуже змістовним інструментом скринінгу захворювань артерій нижніх кінцівок. У судинній хірургії його використовують для прогнозування динаміки та майбутньої операції, а показники <0,9 свідчать про наявність фактора СС-ризiku.

На противагу, було зауважено, що на даний час УЗД нижніх кінцівок має низку суттєвих переваг порівняно із визначенням голміково-плечового індексу. Це заощадження часу та коштів, менша похибка у хворих на ЦД та найголовніше — не лише можливість скринінгу кровотоку, але й опис його характеристик.

Показаннями для УЗД судин є наявність в анамнезі низки патологічних станів (Sprynger et al., 2018):

- інсульт/транзиторна ішемічна атака (ТІА);
- порушення зору;
- підозра на каротидну або вертебральну дисекцію;
- вертебробазиллярна недостатність;
- пульсуючий шум у вухах;
- шум над судинами ший;
- різниця під час вимірювання АТ >20 мм рт. ст. між правою і лівою руками;
- стеноз сонної артерії >50%;
- каротидна ендартеректомія (CEA) або стентування в анамнезі (CAS);
- середній ризик СС-ускладнень;
- хвороба Такаюсу;
- темпоральний артеріт;
- травма ший/голови;
- ішемічна хвороба серця (ІХС) та/або атеросклероз артерій нижніх кінцівок;
- опромінення ший в анамнезі.

Американська асоціація ехокардіографії (ASE) у 2020 р. запропонувала актуальні критерії щодо діагностики атеросклеротичних бляшок для характеристики атеросклерозу та оцінки СС-ризiku. У рекомендації зазначалося, що бляшка — це будь-яке фокальне потовщення, яке вважається атеросклеротичним за походженням і виступає у проєкті будь-якого сегмента сонної артерії. У разі дифузного атеросклеротичного ураження стінки судини товщина комплексу інтима-медіа становить $\geq 1,5$ мм. Не рекомендовано проводити серійні вимірювання даного показника для оцінки прогресування або регресу (в безсимптомних пацієнтів (ESC, 2018; ASE, 2020)).

Під час діагностики атеросклеротичної бляшки важливим є вимірювання діаметра стенозу в поздовжньому зрізі методом NASCET. Цей метод є валідним для комп'ютерної томографії, ангіографії та УЗД.

Терапія судинних змін у пацієнтів з АГ

Лариса Анатоліївна нагадала слухачам, що зниження АТ до цільового показника та його підтримання на такому рівні протягом тривалого часу є головною умовою регресу гіпертрофії лівого шлуночка

та зворотного ремоделювання судин. Проте важливо пам'ятати, що зниження АТ у пацієнтів з АГ також є безумовною запорукою міцності судинної стінки.

Лекторка навести результати дослідження VICTORY II, які свідчать, що подвійна комбінація валсартану й амлодіпину (Валодіпін) та потрібна комбінація валсартану, амлодіпину та гідрохлортиазиду (Ко-Валодіпін) ефективно знижують систолічний (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) у 90% осіб з АГ легкого й середнього ступеня через 16 тижнів. У пацієнтів з АГ 2-го ступеня САТ знизився на 30,6 мм рт. ст., ДАТ — на 15,5 мм рт. ст., а при АГ 3-го ступеня — САТ і ДАТ на 34,5 та 16,7 мм рт. ст. відповідно.

Дана терапія мала позитивний вплив на еластичність артерій: у 66,7% випадків відзначалося зменшення ШППХ, а у 57,1% — індексу аугментації. Також у 73% хворих було зареєстроване покращення показників центрального АТ, що знижує ризик СС-ускладнень та ураження органів-мішеней (Primozic et al., 2020; McEniery, 2014).

Олег Йосипович підкреслив вагомий вплив адекватної підібраної антигіпертензивної терапії на зменшення СС-подій. У дослідженні ASCOT-BPLA були продемонстровані переваги сумісного застосування амлодіпину і периндоприлу порівняно з комбінацією β -блокатора та діуретика (атенололу й бендрофлуметіазиду) щодо зниження СС-ризiku в осіб з АГ. Лікування комбінацією периндоприлу та амлодіпину зменшувало ймовірність загальних летальних випадків на 11%, СС-смерті — на 24%, інсульту — на 23%, ускладнень ІХС — на 13%, нових епізодів ЦД 2-го типу — на 30%. Своєю чергою зниження АТ на 5–6 мм рт. ст. дозволяє знизити ризик розвитку хронічної серцевої недостатності на 53%, інсульту — на 40%, ІХС — на 16% (Dahlof et al., 2005).

Професор Жарінов також зазначив, що у хворих на АГ 2-го ступеня із додатковими факторами ризику, як-от ЦД, ожиріння та дисліпідемія, статини ефективніші

з точки зору профілактики інфаркту міокарда (ІМ) та інших СС-ускладнень порівняно навіть з антигіпертензивними препаратами чи ацетилсаліциловою кислотою.

Так, у гіполіпідемічній гілці дослідження ASCOT (ASCOT-LLA) додавання до схеми терапії у пацієнтів з АГ аторвастатину в дозі 10 мг/добу сприяло додатковому виразному зниженню частоти розвитку фатальних і нефатальних СС-подій. Наприклад, загальна кількість випадків смерті від ІХС і нефатального ІМ зменшилася на 36% (відносний ризик — 0,64; 95% довірчий інтервал 0,50–0,87).

У дослідженні HOPE-3 застосування 10 мг розувастатину протягом п'яти років приводило до зменшення вмісту ХС ЛПНЩ на 26,5%. Своєю чергою це сприяло зниженню ризику розвитку інсульту й ІМ на 30 і 35% відповідно (Yusuf et al., 2016).

У рутинній практиці лікарі часто стикаються з тим, що їхні пацієнти приймають одночасно кілька життєво важливих препаратів під час терапії коморбідних станів. Це може створювати суттєвий економічний тягар для багатьох хворих. Компромісне рішення для таких пацієнтів та клініцистів полягає у використанні перевірених генериків із клінічно доведеною ефективністю. До таких препаратів відносяться **Роксера** та **Аторис** виробництва компанії KRKA. Їх ефективність та безпека доведені результатами численних клінічних досліджень. Окрім того, препарат **Роксера** має найширшу серед препаратів розувастатину палітру дозувань (5, 10, 15, 20, 30 і 40 мг), що дозволяє оптимізувати лікування згідно з потребами конкретного пацієнта.

Варто зауважити, що розувастатин проходить мінімальний метаболізм у печінці та має низький потенціал взаємодії з іншими препаратами, як-от антибіотики, протигрибкові, протидіабетичні препарати, нестероїдні протизапальні засоби (McTaggart, 2003).

Л.А. Міщенко підкреслила необхідність зниження ХС ЛПНЩ до цільових рівнів у межах первинної профілактики ССЗ, що задекларовано, зокрема, в актуальних рекомендаціях ESC (2019).

Наприкінці дискусії була продемонстрована схема ведення пацієнтів із захворюванням екстракраніальних сегментів сонної артерії ESC та Європейського товариства судинної хірургії (EVS) 2017 р. (рисунк). За відсутності інсульту або ТІА в анамнезі та наявності безсимптомного стенозу сонних артерій <60% оперативне втручання протипоказане. У разі стенозу >60% слід направити пацієнта на консультацію до нейрохірурга, який в індивідуальному порядку вирішить питання доцільності операції. У випадку ранніх (<6 місяців) симптомів інсульту/ТІА та наявності бляшки <50% можна розглянути оперативне втручання як стратегію вибору після консультації нейрохірурга.

Було зауважено, що у разі виявлення атеросклеротичних уражень судин пацієнтові необхідно призначити статинотерапію високої інтенсивності. У цьому контексті цікавими є дані метааналізу S.E. Nissen et al. (2006) стосовно можливості регресу атеросклерозу. Було показано, що застосування розувастатину в середній дозі 33 мг/добу протягом >17 місяців не лише зупиняє прогресування атеросклерозу, але й зумовлює його регрес. Для досягнення подібного ефекту доцільно скористатися препаратом Роксера в дозі 30 мг.

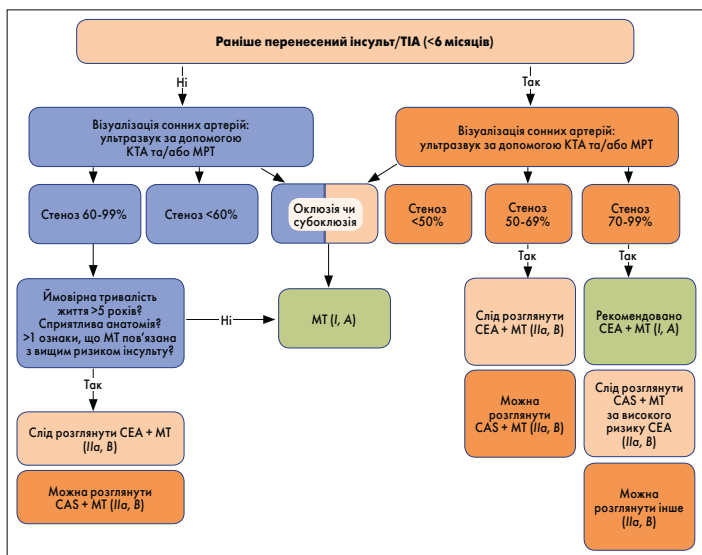


Рисунок. Менеджмент пацієнтів зі стенозом сонних артерій згідно з ESC та EVS (2017)

Примітки: МТ — нейрохірургічна мікрохірургічна терапія, КТА — комп'ютерна томографічна ангіографія, МРТ — магнітно-резонансна томографія.

Підготував Денис Соколовський

Вплив комбінованої терапії амлодипіном та сартанами на перебіг інсомнії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2-го типу

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) передбачає взаємодію з пацієнтом протягом тривалого часу, що викликає необхідність застосування терапії коморбідних патологічних станів. Хронічні порушення сну спостерігаються майже у 40% осіб із високим артеріальним тиском (АТ). Серед пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи незадоволення сном є однією з найчастіших «некардіальних» скарг. Самі по собі порушення сну призводять до незадовільного контролю АТ, підвищення ризику мозкового інсульту, інфаркту міокарда, розвитку надлишкової ваги, ожиріння й когнітивних порушень, суттєво погіршують якість життя хворих. Встановлено, що інсомнія є додатковим фактором ризику виникнення деменції.

За даними досліджень, 44,1% пацієнтів зі встановленими патологіями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну (Taylor et al., 2007). При вивченні порушень сну в осіб з АГ слід пам'ятати, що ці розлади є досить гетерогенною групою захворювань.

Однією з найпростіших для використання у клінічній практиці є Міжнародна класифікація розладів сну 3-го перегляду (ICSD), розроблена Американською академією медицини сну (AASM). Відповідно до критеріїв ICSD розрізняють такі стани, як (Sateia, 2014; Fortier-Brochu et al., 2012):

- безсоння (інсомнія);
- порушення сну, асоційовані з диханнями;
- гіперсонія центрального генезу;
- порушення циркадних ритмів сон/бадьорість;
- парасонія;
- моторні розлади, асоційовані зі сном.

Слід зазначити, що саме інсомнія є найпоширенішим розладом сну. Під інсомнією розуміють труднощі із засинанням або неможливість підтримувати безперервний сон. У дослідженнях, проведених у загальній популяції, поширеність інсомнії досягла 48% (Ford et al., 1989; Quera-salva et al., 1991). E.O. Johnson et al. (2006) представили

схожі показники, за якими майже 50% у даній когорті мали ознаки безсоння.

Класифікація ICSD не потребує додаткових приладів або інвазивного втручання та здатна виявляти як нічні, так і денні прояви інсомнії. У таблиці представлений зразок шкали ICSD.

Коморбідність інсомнії з АГ та ЦД

Взаємооб'єктивний перебіг інсомнії та АГ зумовлений спільними ланками патогенезу даних захворювань (рис. 1). Насамперед це активація симпатoadrenal-ової системи (Javaheri et al., 2017). Крім того, обидва стани об'єднують порушення гіпоталамо-гіпофізарної осі й запалення судинної стінки (Bertisch et al., 2018). У роботі L. Xia et al. (2021) продемонстровано, що хронічна інсомнія асоційована з підвищенням таких маркерів, як фактор некрозу пухлин, інтерлейкін-6 та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор. У пацієнтів із тяжкими проявами інсомнії були виявлені й вищі рівні зазначених показників.

Також встановлено, що інсомнія може бути як фактором ризику цукрового діабету (ЦД), так і частим супутнім розладом при цьому захворюванні. За даними M. Mikolajczyk-Solińska et al. (2020), ті чи інші порушення сну спостерігаються у 53% хворих на ЦД 2-го типу. Розлади сну активують такі контрінсулярні гормони, як кортизол і пролактин (Vargas et al., 2018).

Крім того, інсомнія порушує харчову поведінку, призводить до нічного вживання їжі у значній частці пацієнтів, що своєю чергою спричиняє збільшення маси тіла та розвиток інсулінорезистентності (Kawada, 2021). У роботі M.M. Alshehri et al. (2020) продемонстровано, що наявність інсомнії погіршує перебіг ЦД 2-го типу, оскільки суттєво знижує прихильність до призначеного лікування, погіршує самоконтроль серед пацієнтів, зокрема при дотриманні дієти, гігієни й фізичної активності.

Методи корекції порушень сну

Таким чином, поєднання АГ й інсомнії, АГ, ЦД та інсомнії є досить частими клінічними ситуаціями. У разі супутніх АГ, ЦД 2-го типу й інсомнії виникає питання про корекцію порушень сну. Слід зазначити, що використання снодійних не є достатньо безпечним у цій когорті пацієнтів. Окрім того, терапія бензодіазепінами або імідазопіридинами асоційована з ризиком порушень серцевого ритму, розвитком серцевої недостатності, погіршенням перебігу ЦД (Suarez et al., 2020; Rooran, Larsen, 2017). До того ж тривале використання будь-яких снодійних у хворих старших вікових груп з АГ збільшує ймовірність виникнення деменції (Chen et al., 2012).

Пошук антигіпертензивних препаратів, які здатні позитивно впливати на якість сну, є важливим завданням і може змінити ведення пацієнтів з АГ, ЦД та інсомнією. Також слід зазначити, що на сьогодні практично немає даних стосовно ефекту антигіпертензивної терапії на формування різноманітних порушень сну.

Далі представлені деякі аспекти роботи щодо вивчення порушень сну й можливостей їх корекції, проведеної в Національному інституті терапії ім. Л.Т. Малої з 2015 р. Метою дослідників було оцінити зв'язок між антигіпертензивним лікуванням та інсомнією в осіб з АГ, а також при з АГ та ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження

Проспективне відкрите дослідження в паралельних групах без контролю плацебо тривало 15 місяців. Критеріями включення були вік >45 років та наявність АГ. Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018). Діагноз ЦД 2-го типу визначали згідно з Уніфікованим клінічним протоколом



Г.С. Ісаєва



О.О. Буряковська

первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2-го типу (наказ МОЗ від 21.12.2012 № 1118).

При аналізі антигіпертензивної терапії було виявлено, що рівень інсомнії значно нижчий у пацієнтів, що отримували лікування, у складі якого був амлодипін. На підставі того, що серед хворих обох груп на амлодипіні рідше зустрічалася інсомнія, терапію було змінено на комбінований препарат амлодипін/валсартан. Через 12 місяців після заміни лікування були повторно оцінені порушення сну, гемодинамічні показники та розраховано відсоток пацієнтів, які досягли цільового АТ.

Результати дослідження

Оцінка порушень сну

Наявність інсомнії оцінювали із застосуванням критеріїв ICSD (таблиця). Для виключення осіб із синдромом нічного апное проводили моніторинг сну за допомогою апарату «Сомночек» (SOMNOcheck micro CARDIO, 2013, Німеччина).

Після заміни терапії на фіксовану комбінацію амлодипіну й валсартану (Валодіп) було встановлено достовірне зниження показників АТ без суттєвої динаміки частоти серцевих скорочень. Також спостерігалася збільшення кількості пацієнтів, які досягли цільового систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) (рис. 2).

Оцінка інсомнії на тлі зміни лікування

Після переходу на фіксовану комбінацію було встановлено, що частота інсомнії достовірно знизилася в обох групах при заміні в межах терапії індапаміду на амлодипін ($p=0,05$) (рис. 3).

Обговорення

АГ та ЦД є поширеними станами, а інсомнія серед розладів сну зустрічається найчастіше. Інсомнія характеризується труднощами для започаткування, підтримки або зміцнення сну на додаток до порушень денного функціонування. Сучасні дані свідчать, що безсоння асоційоване з порушенням регуляції осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирки, збільшенням симпатичної активності, системним запаленням та ендотеліальною дисфункцією, що своєю чергою підвищує ризик серцево-судинних та метаболічних захворювань (Zou et al., 2021).

Таблиця. Діагностичні критерії інсомнії за ICSD	
A	Пацієнт або його родичі відзначають один пункт чи більше із зазначеного
1.	Труднощі при засинанні
2.	Важко підтримувати безперервний сон (часті пробудження)
3.	Остаточне пробудження раніше запланованого часу
4.	Неможливість дотримуватися звичайного графіку сну
B	Наявність однієї або більше проблем протягом дня, пов'язаних із порушенням нічного сну
1.	Нудота/блювання
2.	Порушення уваги, концентрації або погіршення пам'яті
3.	Проблеми із соціальними, сімейними відносинами, наявність труднощів у роботі або навчанні
4.	Порушення настрою, дратівливість
5.	Денна сонливість
6.	Поведінкові розлади (наприклад, гіперактивність, імпульсивність, агресія)
7.	Зниження мотивації, енергії, ініціативності
8.	Схильність до помилок
9.	Концентрація на незадоволеності своїм сном
C	Визначені скарги не можуть бути пов'язані з незадовільними умовами для сну
D	Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються не менш ніж тричі на тиждень
E	Порушення сну та супутні денні симптоми визначаються впродовж не менш ніж трьох місяців (для хронічної інсомнії)
F	Порушення сну та супутні денні симптоми не можна пояснити наявністю іншого порушення сну

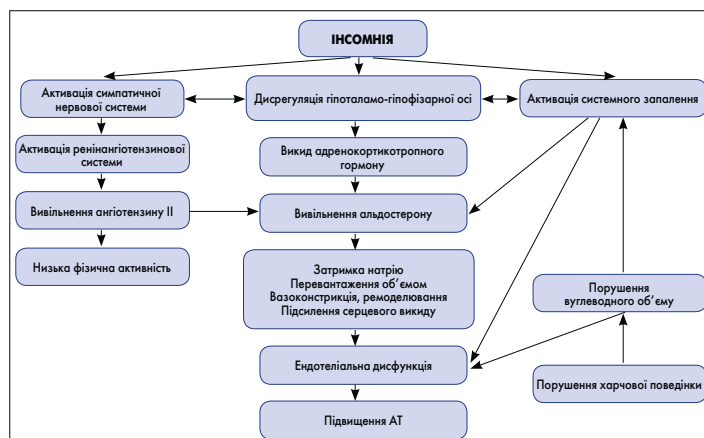


Рис. 1. Спільні механізми розвитку АГ, ЦД 2-го типу й інсомнії

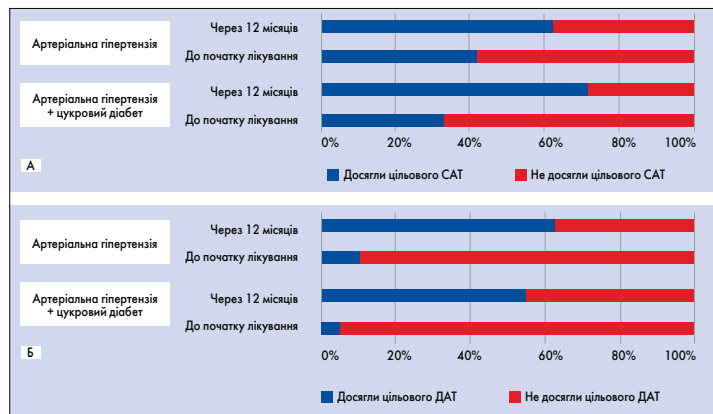


Рис. 2. Кількість пацієнтів з АГ та АГ + ЦД, які досягли цільового АТ після переходу на фіксовану комбінацію амлодіпіну й валсартану

У результаті вивчення наявності метаболічного синдрому в осіб з/без інсмії метаболічний синдром було встановлено у 23% пацієнтів з інсмією і лише 16% суб'єктів з якісним сном (Zou et al., 2021).

Більшість дослідників намагалися знайти зв'язок між тривалістю сну й ризиком розвитку АГ та ЦД або, навіть, тривалістю сну та ефективністю контролю АТ (Itani et al., 2017; Kawada, 2020). Водночас тривалість сну зумовлена генетично, та якщо короткий сон не супроводжується денними симптомами, може не мати негативного впливу на здоров'я (Dashti et al., 2019; Keene et al., 2018).

Встановлено, що саме порушення сну, які супроводжуються денними симптомами, пов'язані з антропометричними показниками (збільшенням маси тіла, окружністю стегон/талії) та малим вмістом холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (Isayeva, Buriakovska, 2019). Також у роботі D. Zou et al. (2021) було продемонстровано, що особи з інсмією мають низький рівень холестерину ЛПВЩ порівняно з пацієнтами без інсмії (17,5 vs 9,1%; $p < 0,05$).

Із цього погляду на сьогодні актуальним є питання: чи може антигіпертензивна терапія впливати на розвиток чи перебіг інсмії. На жаль, даних у сучасній літературі, що висвітлюють ці ефекти, бракує. Достовірно відомий негативний вплив α - та β -блокаторів на якість сну (Scheer et al., 2012).

Досить цікаві дані представлені в роботі N. Tanabe et al. (2011), згідно з якими найвищий ризик розвитку інсмії у пацієнтів з АГ асоційований із терапією α - та β -блокаторами. Так, при призначенні α -блокаторів відношення шансів (ВШ) щодо ймовірності виникнення інсмії становило 2,38 (95% довірчий інтервал [ДІ] 1,14-4,98), β -блокаторів — 1,54 (95% ДІ 0,99-2,39). Для порівняння, ризик розвитку інсмії при лікуванні антагоністами кальцію склав 0,67 (95% ДІ 0,47-0,96).

Слід зауважити, що терапія блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи не асоційована з ймовірністю появи інсмії, так само, як і в зазначеному вище дослідженні. Результати роботи показують, що ризик розвитку інсмії можливо знизити шляхом

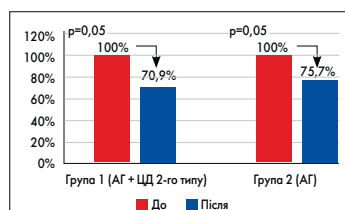


Рис. 3. Частка пацієнтів з інсмією у групах коморбідних АГ + ЦД 2-го типу та лише АГ після корекції терапії

переходу в межах лікування на фіксовану комбінацію з амлодіпіном.

Які ж механізми можуть лежати в основі цього явища? Є декілька пояснень позитивного впливу амлодіпіну на якість сну. Перший механізм пов'язується зі здатністю амлодіпіну регулювати ефекти мелатоніну. Так, здатність мелатоніну пригнічувати активацію нейронів у нічний час відбувається за рахунок блокування кальцієвих токів на мембрані нейронів. Саме амлодіпін є блокаторм кальцієвих каналів. Тобто амлодіпін можна розглядати як препарат, що потенціює дію власного ендогенного мелатоніну (Xie et al., 2017).

По-друге, амлодіпін — периферичний вазодилатор, він покращує мозковий кровообіг і може знижувати ризик розвитку деменції. Як відомо, одним із перших проявів деменції є нездатність

підтримувати безперервний сон (Feldman et al., 2016). Особливо важливо те, що цей ефект був встановлений також у групі пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і ЦД 2-го типу.

Слід зазначити, що саме по собі зменшення проявів інсмії сприяє зниженню АТ (Lu et al., 2018; Bathgate, Fernandez-Mendoza, 2018). Це також було продемонстровано у дослідженні, що розглядається.

Висновки

Пошук зв'язків між антигіпертензивною терапією і ризиком розвитку порушень сну дозволить розробити індивідуалізований підхід до ведення пацієнтів з АГ та інсмією. Заміна лікування на фіксовану комбінацію валсартану й амлодіпіну (Валодіп) сприяє поліпшенню якості контролю АТ і зменшенню проявів деменції.

Вирішальний удар у боротьбі з АГ*

Валодіп

амлодіпін/валсартан

Ко-Валодіп

амлодіпін/валсартан/гідрохлортiazид

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Валодіп

Склад: діюча речовина: амлодіпін у вигляді амлодіпіну бєсату, 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпін бєсату та 80 мг валсартану або 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпін бєсату та 160 мг валсартану або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпін бєсату та 160 мг валсартану. **Підприємство:** Валодіп, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати інгібітори ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D B01.

Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Рекомендована доза — 1 таблетка на добу/максимально допустимі дози компонентів препарату — 10 мг амлодіпін, 320 мг валсартану. **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усюму діапазоні доз, становила 5,1%. Небачені реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпін або валсартан), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відзначені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпін, часті — більший, нечасто — алергічні порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, діарея, рідкі, астри, гіпералгія, ішемія, гіперемія, ішемія, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, млягість, периферична невропатія, паникратит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк, імунізаційна еритема, бешкет, Гіперліїдія, дії, що виникають при застосуванні валсартану — зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокрит, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубіну в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіперкаліємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сироватки крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, млягість, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Словенія/КРКА, д.д., Ново место, Словенія. По всіх питаннях на території України звертатися до ТОВ «КРКА Україна» за адресою: Україна, 01015, вул. Староаврадівська, 13, оф. 127. Контактний телефон: +380(043)542668. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ко-Валодіп

Склад: діюча речовина: амлодіпін у вигляді амлодіпін бєсату, валсартан, гідрохлортiazид; 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 5 мг амлодіпін у вигляді амлодіпін бєсату, 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду або 10 мг амлодіпін у вигляді амлодіпін бєсату, 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортiazиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II інші комбінації: Валсартан, амлодіпін і гідрохлортiazид. Код АТХ С09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належно контролюється комбінацією амлодіпін, валсартану і гідрохлортiazиду та які застосовували три окремі препарати або два препарати, один з яких є комбінацією. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, поєднаних гідрохлортiazиду або до будь-якої допоміжної речовини. Вартість або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Порушення функції печінки, біліарний цироз або холестаза. Також порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²), ауридія, а також перебування на діалізі. Супутнє застосування із засобами, що містять алікорен, пацієнтів з цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Рефрактерна гіпокальціємія, гіперкаліємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Також гіперемія. Шок (включно кардіогенний шок). Обструкція вихідного тракту лівого шлунка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія та стеноз аорти та/або ступені). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Побічні реакції. Побічні реакції представлені соросом препарату амлодіпін/валсартан/гідрохлортiazид, і зустрічаються частіше від 2/100 до <1/100. З боку метаболізму, нирок — гіперкаліємія, з боку ниркової системи — зазвичай, головний біль, з боку судин — артеріальна гіпертензія, з боку травного тракту — диспепсія, з боку нирок і сечовидільної системи — поєднання, загальні порушення — слабкість, набряк. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Ко-Валодіп — 1 таблетка на добу/максимально допустимі дози компонентів препарату. Інформація для професійного застосування медичними та фармацевтичними працівниками.

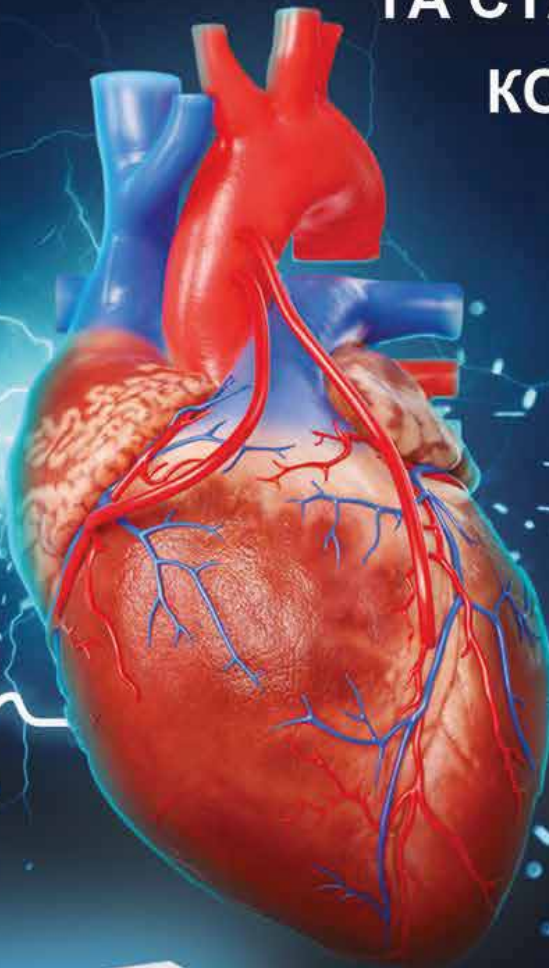
ТОБ «КРКА УКРАЇНА», вул. Староаврадівська, 13, секція Б-7, оф. 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: info@karka.biz, www.karka.biz

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

КРКА

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ
ТА СТАБІЛЬНИЙ
КОНТРОЛЬ РИТМУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

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

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/17741/01/01. UA-LCS-IMI-042021-015

Г.В. Мостбауер, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Синдром обструктивного апное сну та артеріальна гіпертензія

Розлади дихання під час сну часті й недостатньо діагновані серед осіб середнього та похилого віку, а їх поширеність залежить від раси / етнічної належності, статі та ожиріння. Одним із розладів дихання під час сну є синдром обструктивного апное сну (СОАС), який у XXI ст. через ріст ожиріння визнаний поширеною патологією. Окрім впливу на здоров'я, СОАС асоційований зі значущими несприятливими наслідками. За даними багатьох досліджень, виявлено потужний зв'язок між СОАС і серцево-судинною (СС) захворюваністю та смертністю, включно з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (СН), порушеннями ритму серця, легеневою АГ, патологією судин великого калібру та цереброваскулярними захворюваннями.

Згідно з даними the Wisconsin Sleep Cohort Study, поширеність помірних і тяжких розладів під час сну при індексі апное/гіпноное (ІАГ) ≥ 15 епізодів становила 10 та 17% серед чоловіків віком 30-49 і 50-70 років відповідно (95% довірчий інтервал [ДІ] 7-12 і 15-21 відповідно), а також 3 і 9% у жінок 30-49 та 50-70 років відповідно (95% ДІ 2-4 та 7-11 відповідно). Загальна поширеність розладів під час сну від легкого до тяжкого ступеня (ІАГ ≥ 5) серед осіб 30-70 років за період 2007-2010 рр. дорівнювала 26% (95% ДІ 24-28) [106].

У 730 млн осіб віком 30-69 років у світі встановлений СОАС при ІАГ ≥ 5 епізодів/год [17]. Діагностичним критерієм СОАС відповідають приблизно 34% чоловіків та 17% жінок середнього віку [106]. Необхідно зазначити, що більш ніж у 85% пацієнтів із клінічно значущим СОАС цю патологію не було діагновано, а частина хворих, яких направляють на обстеження, є лише «верхівкою айсберга» поширеності СОАС [130].

Хворі на СОАС тяжкого ступеня мали істотно вищі показники фатальних та нефатальних СС-подій, зокрема СС-летальності й раптової серцевої смерті, порівняно з легким та помірним СОАС, звичним хронічним і здоровими особами [18, 20, 87]. Поширеність СОАС сягає від 40 до 80% в осіб з АГ, СН, ІХС, легеневою гіпертензією, фібриляцією передсердь (ФП) та інсультом [106, 133]. За даними дослідження L.C. Sogge et al., пацієнти, госпіталізовані з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST та високою ймовірністю СОАС, мали вищу частоту несприятливих СС-подій, як-то смерть, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), рефрактерна стенокардія [35]. У 2019 р. Американська асоціація серця (АНА) повідомила результати метааналізу 27 когортних досліджень, за якими легкий (відносний ризик [ВР] 1,19; 95% ДІ 0,86-1,65), помірний (ВР 1,28; 95% ДІ 0,96-1,69) та тяжкий СОАС (ВР 2,13; 95% ДІ 1,68-2,68) пов'язані зі смертю від усіх причин, а тяжкий СОАС (ІАГ ≥ 30), зокрема, — зі збільшенням СС-летальності (ВР 2,73; 95% ДІ 1,94-3,85) [18].

СОАС асоційований з особливо високою частотою СС-подій вночі, однак удень вона теж досить значуща. Також СОАС часто корелює з раптовою смертю та ІМ у нічний час, а раптове підвищення АТ вночі, що виникає під час епізодів апное, може бути безпосередньо пов'язане із СС-ускладненнями [70].

На додачу, СОАС асоційований із порушеннями обміну речовин, які самі по собі тісно пов'язані з патологією СС-системи [9]. Зокрема, рівень інсулінорезистентності прямо корелює з нічною гіпоксією у пацієнтів з ожирінням, які страждають на СОАС [22].

Також в осіб із СОАС виявлені порушення обміну ліпідів, що характеризуються [5]:

- гіперхолестеринемією;
- підвищенням рівня тригліцеридів;
- збільшенням концентрації вільнорадикального окислення ліпідів;
- зниженням ліпопротеїнів високої щільності.

Метааналіз шести проспективних когортних досліджень показав, що помірний/тяжкий СОАС зумовлює більшу ймовірність розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (ВР 1,63; 95% ДІ 1,09-2,45), ніж за відсутності СОАС [127]. Окрім того, при СОАС має місце підвищений ризик нещасних випадків, пов'язаних із роботою та автотранспортом, частішими пропусками робочих днів, пов'язаними зі здоров'ям та зниженням якості життя і когнітивними порушеннями [87, 115]. Необхідно зазначити, що СОАС — це стан із потенційним негативним зворотним зв'язком, який погіршує перебіг інших захворювань. Останні, своєю чергою, можуть ускладнити перебіг СОАС (наприклад, СОАС $\rightarrow$ АГ $\rightarrow$ погіршення СОАС) [133].

Велика кількість доказів підтверджує причинно-наслідковий, двоспрямований зв'язок між СОАС і АГ [6, 70, 94, 103]. Як відомо, АГ — найпоширеніше серцево-судинне захворювання (ССЗ) у дорослих, а підвищений артеріальний тиск (АТ) у 2015 р. був провідним глобальним фактором передчасної смерті, що призвів до майже 10 млн смертей [50, 72].

Як офісний, так і позаофісний АТ має незалежну і безперервну кореляцію із термінальною нирковою недостатністю та частотою СС-ускладнень, як-от [79]:

- геморагічний/ішемічний інсульт;
- ІМ;
- раптова смерть;
- СН;
- захворювання периферичних артерій.

Своєю чергою зниження АТ приводить до значного зменшення ймовірності ССЗ, зокрема інсульту та пов'язаних із ними летальних випадків [36, 130].

У 2003 р. Об'єднаний національний комітет із профілактики, діагностики, оцінки та лікування підвищеного АТ США (JNC 7) визнав СОАС найчастішою причиною вторинної АГ [78]. Окрім того, що СОАС може бути причиною розвитку вторинної АГ, також він часто спостерігається у хворих на АГ [6, 77, 97, 103]. За даними досліджень, поширеність вторинної АГ становить 5-15% серед осіб з АГ, а у 5-10% пацієнтів з АГ СОАС є причиною розвитку вторинної АГ [111, 130]. До того ж СОАС пов'язаний із резистентною АГ. У хворих з ІАГ >15 епізодів/год у 64% випадків СОАС асоційований із резистентною АГ (рис. 1) [103]. Водночас лікування СРАР (методом постійного позитивного тиску в дихальних шляхах) значно знижує добовий АТ в осіб із резистентною АГ [82].

Незважаючи на високу поширеність СОАС в осіб із ССЗ, його часто недостатньо діагностують та не лікують у серцево-судинній практиці [133]. Клініцисти мають звертати увагу на будь-які відхилення при обстеженні СС-системи, органів дихання і ознаки, що можуть свідчити про захворювання, пов'язані зі зростанням частоти СОАС, наприклад СН, інсульт, ФП, АГ, ЦД [133]. СОАС і АГ потребують своєчасної діагностики й терапії з метою зниження СС-захворюваності та смертності унаслідок цих двох станів [6]. Збільшення поширеності АГ у загальній популяції потребує глибокого аналізу асоціації АГ з іншими можливими станами, такими як СОАС. Це допоможе покращити діагностику СОАС та призначити відповідне лікування, що сприятиме запобіганню розвитку даних тісно пов'язаних захворювань [12].

Визначення та фактори ризику СОАС

СОАС — порушення дихання під час сну, що характеризується періодичними епізодами повної або часткової обструкції верхніх дихальних шляхів. Це призводить

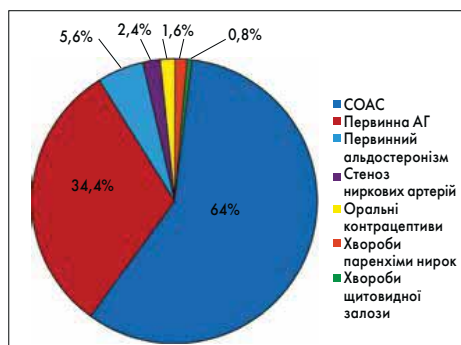


Рис. 1. Поширеність причин вторинної АГ, асоційованих із резистентною АГ

Примітки: Круговий діаграма створена A.R. Patel et al. [101] та адаптовано за R.P. Pedrosa et al. [103].



Г.В. Мостбауер

до періодичної гіпоксії, гіперкапнії, дисбалансу вегетативної нервової системи та фрагментації сну [120, 133]. Епізодичні цикли порушення дихання викликають гострі та хронічні розлади [133].

Апное — це повне спадання верхніх дихальних шляхів із 10-секундним або тривалішим припиненням вентиляції. Гіпноное — часткове звуження просвіту верхніх дихальних шляхів із 10-секундним або тривалішим зниженням вентиляції на $\geq 50\%$. Епізоди апное/гіпноное вважають обструктивними, якщо під час них зберігаються дихальні зусилля. За їх відсутності епізоди апное/гіпноное розглядають як центральні [4].

Етіологія СОАС багатфакторна, що передбачає складну взаємодію між анатомічними, нервово-м'язовими чинниками та генетичною схильністю [39]. Встановленими факторами ризику (ФР) СОАС є:

- чоловіча стать;
- старший вік;
- ожиріння.

Із додатковим ризиком асоційовані расова/етнічна належність, сімейний анамнез і черепно-лицьові дисморфії, ендокринні порушення, зокрема гіпотиреоз, клімакс у жінок, синдром Дауна та деякі неврологічні розлади [8, 32]. Морфологічні аномалії є найпоширенішими факторами, що зумовлюють обструкцію верхніх дихальних шляхів, такі як ретрогнатія, збільшення мигдаликів і м'яких тканин на ший тощо. Черепно-лицьові анатомічні аномалії можуть звужити верхні дихальні шляхи та є важливими ФР розвитку СОАС, які кількісно оцінюють за допомогою модифікованої класифікації Маллампаді. Додатковими ФР виникнення СОАС є куріння, сімейний анамнез СОАС та нічна закладеність носа. Окрім того, деякі речовини/препарати погіршують наявний раніше СОАС, наприклад алкоголь, бензодіазепіни, опіати [133].

Ризик СОАС корелює з індексом маси тіла (ІМТ), а ожиріння залишається одним з основних ФР СОАС, який можна модифікувати [133]. У популяційному когортному дослідженні збільшення маси тіла на 10% було пов'язане зі збільшенням ІАГ майже на 32%, і навіть помірний її контроль був ефективним щодо зменшення нових випадків порушень дихання під час сну [107].

Між СОАС і збільшенням окружності талії та розміром шиї існує ще потужніша кореляція. Розміри шиї, що асоційовані з СОАС, становлять >17 і 16 дюймів для чоловіків та жінок відповідно. Виявлено, що окружність шиї є незалежним предиктором СОАС навіть після врахування ІМТ та у пацієнтів із СОАС має сильнішу кореляцію з окремими показниками тяжкості захворювання, такими як сатурація й ІАГ, ніж ІМТ [133].

Патофізіологія СОАС складна та багатфакторна з багатьма невстановленими та недостатньо вивченими аспектами. Загалом розвиток СОАС є результатом взаємодії між змінами анатомії верхніх дихальних шляхів та пов'язаних зі сном порушень функції верхніх дихальних шляхів [126]. Апное та гіпноное при порушенні дихання під час сну мають значні шкідливі наслідки для здоров'я. Гострі ефекти включають інтермітуючу гіпоксію, фрагментацію сну, значні коливання серцевого ритму, АТ та внутрішньогрудного тиску [120].

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Своєю чергою ці гострі порушення призводять до таких наслідків, як ССЗ, зокрема АГ [108, 120]. Дані дослідження А. Azarbarzin et al. показали, що тягар гіпоксії є предиктором СС-смертності [10].

Клінічні прояви СОАС

Слід зазначити, що клінічно СОАС проявляється наявністю хронічного, зниження рівня кисню у крові, грубою фрагментацією сну з частими пробудженнями, надмірною денною сонливістю та підвищенням АТ, особливо у нічний час, епізодами задишки, задухи або апное [120, 133].

Симптоми і клінічні ознаки, асоційовані з СОАС

- Нічний час**
- Підтвердження близькими наявності епізодів апное
 - Гучне, часте і переривчасте хронічне
 - Сухість у роті
 - Спрага вночі
 - Ніктурія
 - Задуха, задишка
 - Порушений сон
 - Пітливість
 - Закладеність носа (переважно вночі)
 - Сімейний анамнез хронічного та апное сну
- Денний час**
- Підвищена денна сонливість
 - Денна втома
 - Труднощі з концентрацією уваги
 - Ранковий біль у горлі
 - Головний біль (частіше в ранкові години)
- Часті клінічні характеристики**
- Чоловіча стать
 - Жінки після менопаузи
 - Надмірна маса тіла, переважно центральне ожиріння* (зв'язок між анамнезом ожиріння і хронічним / очевидним апное / сонливості)
 - ССЗ в анамнезі (ІХС, інсульт або СН, ймовірність СОАС від 30 до >50%)
 - Анатомічні аномалії верхніх дихальних шляхів (збільшення мигдалини і язика, аденоїди та макросомія відповідно до класифікації Фрідмана III стадії)
 - Ретрогнатія
- Об'єктивні результати оцінки серцево-судинного/ метаболічного ризику в гіпертензивних хворих**
- Рефрактерна АГ (ймовірність СОАС від 50 до >80%)
 - Відсутність нічного зниження АТ
 - Гіпертрофія лівого шлуночка
 - Генералізований атеросклероз
 - Холтеровський моніторинг ЕКГ (нічна брадикардія/ тахікардія, синотриальна і атріовентрикулярна блокади під час сну, збільшення випадків суправентрикулярних і вентрикулярних екстрасистол під час сну, ФП, пароксизмальна ФП вночі)
 - Метаболічні захворювання, такі як ЦД
- Примітка: * Наприклад, ІМТ >30 кг/м² вказує на 50% ймовірність СОАС й оточують ший >17 та 16 дюймів у чоловіків і жінок відповідно.

Тяжкість СОАС визначають кількісно відповідно до результатів тестування під час сну за ІАГ, індексом дихальних розладів (ІДР) [102]. ІАГ є часто використовуваним індексом для оцінки тяжкості СОАС, який розраховують як кількість обструктивних дихальних подій (епізодів апное/гіпнопе) за годину сну і отримують шляхом нічного кардіореспіраторного моніторингу [19]. За ІАГ розрізняють такі ступені тяжкості СОАС, як легкий (≥ 5), помірний (≥ 15) і тяжкий (≥ 30) [69]. Слід зазначити, що якщо брати до уваги тільки частоту подій, це не враховує інші важливі аспекти патофізіології СОАС, такі як ступінь гіпоксемії, тривалість і часовий розподіл подій протягом циклу сну, ступінь фрагментації сну та наявність надмірної денної сонливості.

Зв'язок між АГ та СОАС

Як було зазначено вище, АГ та СОАС – стани, що часто зустрічаються у загальній популяції [60]. Звертає на себе увагу те, що як СОАС, так і АГ є станами з багатофакторними причинами і часто співіснують, навіть незважаючи на те, що АГ не обов'язково може бути наслідком СОАС [64]. Багато чинників можуть впливати на зв'язок між АГ та СОАС, які включають, зокрема, ожиріння, вік і стать [6, 100].

Існує численна кількість досліджень, що підтверджують кореляцію між СОАС та АГ, яка є двонаправленою [6, 77, 86, 94, 101, 108]. Встановлено, що СОАС не тільки являє собою причину вторинної АГ, – також спостерігається вища частота СОАС у пацієнтів з АГ [77, 134]. Поширеність СОАС серед осіб з АГ становить 30–56% [6, 44, 119]. На жаль, СОАС часто не діагностують [133]. Це підтверджують результати багатокентрового крос-секційного дослідження, проведеного у Японії, відповідно до яких 64,5% хворих на АГ, що зверталися по первинну медичну допомогу, мали ІАГ ≥ 20 [60].

Серед пацієнтів із резистентною АГ поширеність СОАС надзвичайно висока і коливається від 70 до 83% [57, 81].

Своєю чергою АГ з-поміж пацієнтів із СОАС спостерігається у 30–80% та залежить від тяжкості СОАС [6, 86, 100, 117, 120]. За даними роботи Ю.М. Сіренко та співавт., СОАС виявлено у 78% хворих на АГ. Така висока поширеність СОАС у цій категорії пацієнтів визначає доцільність широкого впровадження скринінгової діагностики обструктивних порушень сну в гіпертензивних хворих. Це дозволить підвищити ефективність антигіпертензивної терапії, суттєво покращити якість і подовжити тривалість життя пацієнтів [3]. Згідно з даними дослідження S. Khamsai et al., у 57,69% осіб із гіпертензивними кризами діагностовано СОАС [73].

За результатами випробування встановлено, що близько 50% усіх пацієнтів з есенціальною АГ мають СОАС, а ще 40% хворих – звичне хронічне [117]. Як свідчать дані проспективного когортного дослідження, проведеного в Іспанії, скорегований ВР АГ був вищий серед осіб із СОАС, що не підходили для терапії СРАР (1,33; 95% ДІ 1,01–1,75), тих, хто відмовився від такого лікування (1,96; 95% ДІ 1,44–2,66), і пацієнтів, не прихильних до терапії СРАР (1,78; 95% ДІ 1,23–2,58), порівняно з контролем. У хворих, які отримували лікування СРАР, ВР АГ був нижчим (0,71; 95% ДІ 0,53–0,94), ніж у контролі. На рисунку 2 показано частоту епізодів АГ в осіб із різним ступенем СОАС (які не отримували лікування), що зростала із тяжкістю СОАС, та контрольній групі [86].

Як вказано вище, СОАС є причиною вторинної АГ, і ризик АГ зростає із тяжкістю СОАС. Деякі дослідники виявили асоціацію доза/відповідь між порушеннями дихання під час сну на вихідному рівні та АГ наприкінці спостереження [108]. За даними роботи J.P. Baguet et al., встановлено лінійну кореляцію між ІАГ та підвищенням АГ незалежно від асоційованих ФР [11].

Результати дослідження The Wisconsin Sleep Cohort Study підтвердили асоціацію між СОАС та розвитком АГ. Показано, що відношення шансів (ВШ) розвитку АГ за чотири роки спостереження у пацієнтів із СОАС порівняно з особами без порушень дихання під час сну становило:

- 1,4 (95% ДІ 1,1–1,8) для осіб із вихідним ІАГ 0,1–4,9 подій/год;
- 2,0 (95% ДІ 1,3–3,2) за ІАГ 5,0–14,9 подій/год;
- 2,9 (95% ДІ 1,5–5,6) за ІАГ ≥ 15 подій/год.

Це вказує на те, що ризик розвитку АГ тісно пов'язаний із тяжкістю СОАС [108].

За даними роботи P.H. Gjørv et al., в осіб із СОАС встановлено вищу концентрацію ендотеліну-1 у плазмі крові порівняно зі здоровими особами. Середній нічний рівень ендотеліну-1 суттєво корелював із ІАГ як мірою тяжкості СОАС. Хворі з ІАГ >30 подій/год мали значно підвищений систолічний (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) порівняно зі здоровими особами. До того ж середні добові САТ і ДАТ позитивно корелювали з ІАГ у пацієнтів із СОАС ($r=0,488$; $p=0,005$ і $r=0,437$; $p=0,012$ відповідно) [56].

У дослідженні F.J. Nieto et al. ($n=6132$) показано, що порушення дихання під час сну асоційоване з АГ в осіб середнього та старшого віку незалежно від статі та етнічного походження. Середні САТ/ДАТ і поширеність АГ значно зростали зі збільшенням показників порушення дихання під час сну, хоча деякі з цих кореляцій пояснювалися значеннями ІМТ. Після корегування демографічних та антропометричних змінних (включно з ІМТ, окружністю ший, співвідношенням талії/стегон) та споживання алкоголю й куріння, ВШ АГ при порівнянні найвищої категорії ІАГ (≥ 30 /год) із найнижчою (<1,5/год) був 1,37 (95% ДІ 1,03–1,83; $p=0,005$). Відповідна оцінка при зіставленні найвищої та найнижчої категорій відсотка часу сну при насиченні киснем <90% (≥ 12 vs <0,05%) склала 1,46 (95% ДІ 1,12–1,88; $p<0,001$).

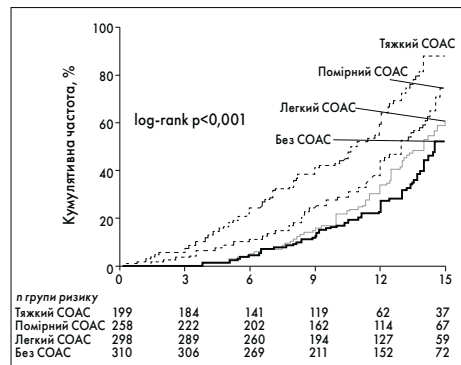


Рис. 2. Кумулятивна частота АГ в осіб без лікування в хворих на СОАС, які не отримували лікування
Примітки: Тяжкість СОАС встановлено за ІАГ: легкий (ІАГ = 5,0–14,9), помірний (ІАГ = 15,0–29,9), тяжкий (ІАГ ≥ 30).
Адаптовано з J.M. Marin et al. [86].

У стратифікованому аналізі асоціацію АГ із будь-яким порушенням дихання під час сну виявлено в осіб обох статей, старшого та молодшого віку, усіх етнічних груп, а також за нормальною та надмірною масою тіла [97].

Цікаві дані отримані при проведенні аналізу випробувань, які стосуються зв'язку короткої тривалості сну, змінної роботи та СОАС із ризиком АГ і рівня АТ. Обсерваційні дослідження показали, що суб'єктивно оцінений короткий сон збільшує ймовірність АГ, хоча суперечливі результати спостерігаються у дослідженнях щодо об'єктивної оцінки короткого сну. В інтервенційних дослідженнях виявлено, що легке і тяжке зменшення тривалості сну пов'язане з підвищенням АТ. Окрім того, продемонстровано, що робота по змінах може зумовлювати підвищення АТ уночі та зниження контролю АТ у пацієнтів з АГ. Також встановлено, що помірний або тяжкий СОАС асоційований з АГ, особливо резистентною. СОАС пов'язаний із несприятливим добовим профілем АТ, включно з вищим денним та нічним (профіль non-dipping) і вищим підйомом АТ вранці [85].

Однак в інших роботах, таких як проспективне когортне дослідження the Sleep Heart Health Study та подовжене дослідження the Vitoria Sleep Cohort, після корегування ФР не було знайдено зв'язку між СОАС та захворюваністю на АГ у загальній популяції середніх років [28, 99]. З-поміж людей середнього і старшого віку без АГ кореляція між ІАГ та ризиком розвитку АГ переважно пояснюється ожирінням, хоча не слід виключати помірний вплив ІАГ >30 на АГ [99]. G.T. O'Connog et al. зазначають, що для кращого встановлення цієї асоціації потрібні додаткові довгострокові дослідження [99].

СОАС, зокрема, корелює зі змінами геометрії та функції лівого шлуночка (ЛШ), як-от гіпертрофія й діастолічна дисфункція, судин (артеріальна жорсткість), потовщення комплексу інтима-медіа сонних артерій та ендотеліальною дисфункцією [21, 39, 42, 43, 51, 107]. За даними роботи L.F. Drager et al., встановлений зв'язок між тяжкістю СОАС та жорсткістю артерій [42]. Швидкість поширення пульсової хвилі становила (всі $p<0,01$) [43]:

- в осіб із СОАС – $9,4 \pm 1,0$ м/с;
- пацієнтів із маскованою АГ – $10,6 \pm 1,1$ м/с;
- у групі контролю – $8,7 \pm 0,7$ м/с.

Пацієнти з АГ та СОАС мали вищу швидкість поширення пульсової хвилі, ніж без СОАС на вихідному рівні ($10,3 \pm 1,9$ vs $9,2 \pm 1,7$ м/с; $p=0,024$), але в обох групах спостерігалось подібне її зниження під час наступного періоду спостереження. Через чотири роки у хворих на дихальні розлади під час сну (після корегування за ґабітусом, віком, статтю, вживанням алкоголю та курінням) ВШ розвитку АГ при вихідному ІАГ 0,1–4,9 подій/год становило 1,42 (95% ДІ 1,13–1,78), 2,03 (95% ДІ 1,29–3,17) за ІАГ 5,0–14,9 подій/год та 2,89 (95% ДІ 1,46–5,64) за ІАГ $\geq 15,0$ подій/год порівняно з контрольною групою (ІАГ = 0 подій/год) [107].

За результатами ретроспективного когортного аналізу M.A. Khan et al. (501 хворий віком 13–21 рік), встановлений взаємозв'язок СОАС та АГ / підвищеного АТ у підлітків, який найбільшою мірою корелював зі ступенем ожиріння [74]. У пацієнтів із СОАС було виявлено вищу частоту маскованої АГ порівняно з групою контролю (без СОАС): 30,2 vs 11,1% відповідно ($p<0,05$) [43]. АТ та кількість осіб з АГ лінійно зростали із тяжкістю апное сну (згідно з ІАГ). За допомогою множинної логістичної регресії показано, що кожна додаткова подія апное за годину сну збільшувала ймовірність АГ приблизно на 1%, тоді як кожне зниження насичення крові киснем на 10% вночі – на 13% [77].

Характерними ознаками АГ при СОАС є:

- Резистентна АГ [71, 85].
- Несприятливий добовий профіль АТ, зокрема вищий денний та нічний АТ, відсутність зниження або підвищення в нічний час ДАТ унаслідок посилення симпатичної активності вночі [62, 71, 85, 88, 94, 120]. Кумулятивний ефект надмірної симпатичної активації, асоційованої з іншими вазоактивними факторами, що виділяються у відповідь на гіпоксію, ймовірно, зумовлює стійку денну АГ. Несприятливий нічний профіль АТ (non-dipping, midnight BP surge) підвищує СС-ризик та розвиток основних СС-подій у нічні години [71, 85, 88]. Це підтверджують результати роботи, відповідно до яких профіль АТ non-dipping пов'язаний із СС-подіями, зокрема коронарними, інсультами, СС-смертністю та від загальних причин (ВР 1,57–1,89) порівняно з пацієнтами зі зниженням нічного АТ [112].
- Маскована АГ [71].
- Ранкова АГ (раптовий підйом АТ уранці) [71, 85, 88].
- АГ зі зростанням частоти серцевих скорочень [71].

6. Діастолічна (переважно) АГ у молодих [71].

7. Підвищена варіабельність АТ під час сну: дуже короткочасна (між скороченнями серця) та короткочасна варіабельність АТ (протягом доби) [71, 88].

Окрім того, СОАС може бути асоційований із частішою або тяжкою АГ унаслідок збільшення вивільнення альдостерону, принаймні у пацієнтів із резистентною АГ, алге у цих хворих спостерігали значущу кореляцію між концентрацією альдостерону в сироватці крові та ступенем тяжкості СОАС [58]. Для оцінки даного зв'язку в осіб із резистентною АГ і СОАС до та через вісім тижнів після додавання спіронолактону (до постійної антигіпертензивної терапії) було проведено полісомнографію. Після лікування спостерігалося значне зменшення ІАГ, маси тіла та АТ [53].

Резистентна АГ

У низці досліджень було встановлено, що СОАС є важливим ФР розвитку резистентної АГ [37, 81, 116]. У роботі S.L. Daugherty et al. продемонстровано, що хворі на резистентну АГ та СОАС мають значно вищу частоту СС-подій (як-то смерть чи випадки ІМ, СН, інсульту або хронічної хвороби нирок) порівняно з такими без резистентної АГ (некорегована, 18 vs 13,5%; $p < 0,001$). Після корегування за клінічними характеристиками резистентна АГ асоціювалася з вищим ризиком СС-подій (ВР 1,47; 95% ДІ 1,33-1,62) [37]. За допомогою мультиваріантної моделі виявлено, що велика окружність шиї, хрипіння та вік > 50 років були незалежними факторами СОАС серед пацієнтів із резистентною АГ [103].

A.G. Logan et al. встановили, що у пацієнтів із резистентною АГ наявність СОАС (діагностовано при ІАГ ≥ 10 подій/год) становить 83%. Хворі мали ожиріння (ІМТ $34,0 \pm 0,9$ кг/м²; середній вік $57,2 \pm 1,6$ року) та в середньому приймали $3,6 \pm 0,1$ різних антигіпертензивних препаратів щодня. Виявлено, що СОАС [81]:

- частіше спостерігався серед чоловіків, ніж жінок (96 vs 65% ; $p = 0,014$);
- був тяжчим у чоловіків, ніж жінок (середній ІАГ $32,2 \pm 4,5$ vs $14,0 \pm 3,1$ подій/год; $p = 0,004$).

В іншому дослідженні продемонстровано на 22,7% вищу частоту СОАС у групі хворих на резистентну АГ, яка становила 88,9% порівняно з 66,1% у групі з медикаментозно контрольованою АГ ($p < 0,005$), вищі показники жорсткості артерій та достовірно більшу (на 15,8%; $p < 0,005$) поширеність тяжкого СОАС [1].

Патофізіологія АГ при СОАС

СОАС і АГ є багатфакторними захворюваннями, що мають спільні ФР (ожиріння, чоловіча стать, вік) та багато патофізіологічних механізмів, які їх пов'язують (рис. 3) [70, 76, 103, 134].

Відповідно до зазначених вище даних, СОАС – широко поширене порушення дихання під час сну, що характеризується періодичними змінами дихання протягом сну, пов'язаними з колапсом верхніх дихальних шляхів та розвитком апное/гіпнопеї і персистувальними дихальними зусиллями [54]. Кінець обструкції та відновлення вентиляції легень асоційовані з короткими пробудженнями від сну, інтермітуючою гіпоксією/гіперкапнією, підвищенням АТ та змінами серцевого ритму [83].

СОАС безпосередньо індукує негативний внутрішньогрудний тиск, зменшує стимуляцію легеневи рецепторів розтягнення, підвищує стимуляцію хеморецепторів і спричиняє гіпоксією, гіперкапнією та мікропробудження, а вони, своєю чергою, – активацію симпатичної нервової системи, оксидантний стрес, запалення, підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), ендотеліальну дисфункцію, зниження чутливості барорецепторів [6, 12, 70, 83]. У кінці обструктивної дихальної події зазвичай виникає мікропробудження, яке збільшує симпатичну активність, що разом із десатурацією зумовлює фрагментарний сон, унаслідок чого АТ підвищується [98].

Зміни внутрішньогрудного тиску

Періодичний негативний внутрішньогрудний тиск (максимум -80 мм рт. ст.) на додаток до раптового підвищення АТ уночі призводить до змін гемодинаміки та збільшення навантаження на шлуночки і передсердя. Як наслідок, розвиваються гіпертрофія ЛШ та ремоделювання лівого передсердя, що підвищує ризик розвитку СН та ФП [70, 83].

Інтермітуюча гіпоксія

За даними досліджень, проведених на моделях тварин, інтермітуюча гіпоксія, яка призводить до повторюваних циклів сатурації/десатурації, є основним механізмом,

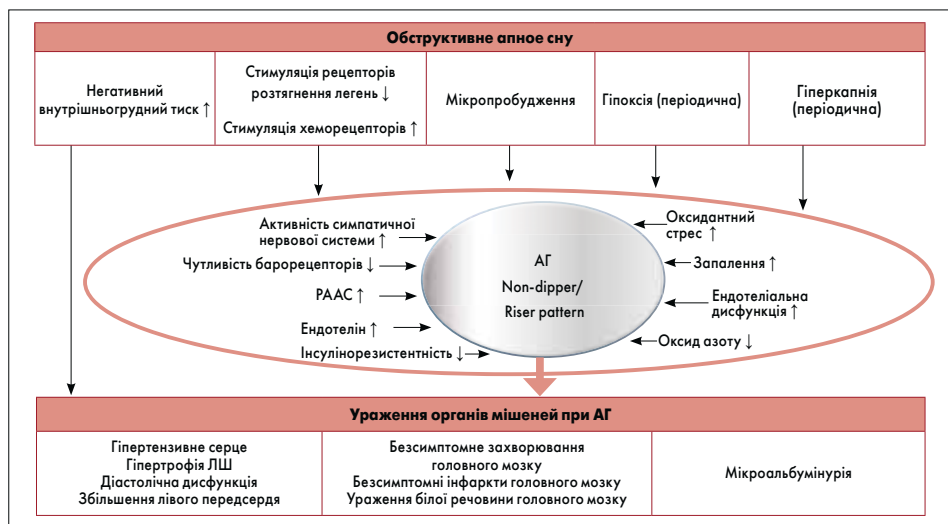


Рис. 3. Механізми АГ та ураження органів-мішеней при СОАС

Примітки: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система. Адаптовано за К. Kario [70].

що відповідає за пов'язані з СОАС серцево-судинні та метаболічні ускладнення [9]. Роль інтермітуючої гіпоксії у розвитку АГ було продемонстровано на моделях тварин, а також у здорових добровольців [16, 122]. Автори вважають, що активація симпатичної нервової системи внаслідок інтермітуючої гіпоксії зумовлює підвищення АТ [122]. Інтермітуюча гіпоксія спричиняє оксидантний стрес, а він, своєю чергою, – запальні реакції та пошкодження ендотелію [70]. Система ендотелію також відіграє роль у розвитку АГ, спричиненої інтермітуючою гіпоксією [56]. Встановлено, що концентрація гіпоксія-індукованого фактора-1α (HIF-1α) значно підвищена у сироватці крові пацієнтів із СОАС порівняно зі здоровою контрольною групою [52]. HIF-1α збільшує експресію мРНК НАДФН-оксидази 2 (NOX2), що призводить до зростання кількості активних форм кисню [13].

Роль вегетативної нервової системи

При СОАС відзначають зміни регуляції СС-системи вегетативною нервовою системою внаслідок активації симпатичної та зниження активності парасимпатичної нервової системи в результаті змін рівня CO₂ та O₂ (збільшення CO₂ та зменшення O₂) через епізоди апное/гіпнопеї [12, 83, 100]. Під час нічних епізодів гіпоксії раптове зростання активності симпатичної нервової системи призводить до підвищення АТ і частоти серцевих скорочень [70]. Окрім того, при СОАС відзначають зниження функції рецепторів розтягнення легень, які пригнічують активацію симпатичної нервової системи [70]. Зміни вегетативної нервової системи (особливо надмірна активність симпатичної нервової системи, виявлена також у денні години) зменшуються при лікуванні CPAP [26, 113].

РААС

Як зазначено вище, повторні епізоди обструкції верхніх дихальних шляхів призводять до гіпоксії, що спричиняє активацію симпатичної нервової системи, а вона, своєю чергою, активує РААС [6, 12, 46, 70]. За даними дослідження D.S. Møller et al., у хворих на СОАС виявлене підвищення рівня альдостерону і ангіотензину II у плазмі крові, а концентрація останнього позитивно корелювала із рівнем денного АТ (САТ: $r = 0,49$; $p < 0,01$ та ДАТ: $r = 0,52$; $p < 0,01$) [94]. Це зумовлює спазм периферичних судин і підвищення АТ [6].

За результатами метааналізу 13 досліджень показано, що пацієнти з СОАС мають вищі рівні ангіотензину II та альдостерону, особливо у разі одночасно наявної АГ [67]. Надлишок альдостерону може спричиняти розвиток набряку тканин носоглотки і верхніх дихальних шляхів, що призводить до обструкції дихальних шляхів та прогресування СОАС [46]. Встановлено, що CPAP-терапія пов'язана зі зменшенням активності РААС та АТ, яке корелювало зі знизженням рівня реніну й ангіотензину II у плазмі крові [94, 96].

Цитокін-опосередкований ефект гіпоксії

Гіпоксія стимулює периферичні хеморецептори; як наслідок, відбувається вивільнення маркерів запалення [66]. Встановлено, що СОАС корелює з підвищенням

показників системного запалення: спостерігається більший вміст високочутливого С-реактивного білка, інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлини альфа (TNF-α), гамма-інтерферону (IFNγ), RANTES та розчинних форм молекул міжклітинної адгезії (sICAM) [66, 123]. Ці маркери прямо й опосередковано пошкоджують ендотелій судин, а також викликають підвищену агрегацію тромбоцитів і призводять до оксидантного стресу та подальшого пошкодження ендотелію судин [66].

У низці досліджень було показано підвищену концентрацію судинозвужувального ендотеліну-1 у плазмі крові осіб із СОАС, середній нічний рівень якого корелював з ІАГ [18, 56, 66]. Окрім того, при СОАС відзначають активацію ядерного фактора каппа (NF-κB) [66]. Підвищення артеріальної жорсткості й тону судин є наслідками дії цих запальних маркерів [66]. Всі перераховані вище фактори вносять вклад у підвищення АТ у хворих на СОАС [6, 56].

Ремоделювання судин і ендотеліальна дисфункція

СОАС асоційований із ремоделюванням судин і ендотеліальною дисфункцією [9, 65]. В осіб із СОАС виявлено зниження рівня циркулюючого оксиду азоту і негативну кореляцію між нітратами/нітратами сироватки крові й такими параметрами: ІАГ ($r = -0,389$; $p = 0,001$), часом десатурації ($r = -0,346$; $p = 0,004$) і САТ ($r = -0,335$; $p = 0,005$). Зменшення кількості продукції оксиду азоту та оксидантний стрес відіграють певну роль у розвитку АГ при СОАС [65].

До того ж встановлено, що СОАС й інтермітуюча гіпоксія асоційовані не тільки з ремоделюванням судин та АГ, але й атеросклерозом [9]. Це підтверджують результати роботи L.F. Drager et al., відповідно до яких у пацієнтів із СОАС, окрім судинного ремоделювання, виявлені ранні ознаки розвитку атеросклерозу [42].

Нічний перерозподіл рідини

Вночі рідина з нижніх кінцівок перерозподіляється у верхню частину тіла (зокрема, на шию), що викликає подальшу обструкцію дихальних шляхів і підвищення АТ [12, 118]. Окрім того, підвищений рівень альдостерону посилює затримку рідини, тим самим збільшуючи обструкцію верхніх дихальних шляхів [118].

Порушення якості сну

СОАС є однією з найважливіших причин погіршення якості сну [12, 76, 83]. Порушення або дефіцит сну також потенційно впливає на АГ [12]. За даними дослідження виявлено, що при хронічному безсонні з короткою тривалістю сну виявлений підвищений ризик розвитку АГ. Однак цей ефект багато в чому пояснювався ожирінням. В інших же роботах показано позитивну кореляцію між недосипанням та різними несприятливими факторами СС-ризик, такими як жорсткість артерій, ендотеліальна дисфункція, симпатична активність, нічний профіль АТ non-dipping та інсулінорезистентність [25, 29, 41, 49, 121].

Фабразим®

1 мг/кг/кожні 2 тижні

10-РІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Результат десятирічної ферментнозамісної терапії з використанням агалсидази бета у пацієнтів із хворобою Фабрі¹:

- ▶ У **81% пацієнтів (42/52)** **не було жодних серйозних побічних реакцій*** протягом інтервалу лікування
- ▶ **94% пацієнтів (49/52)** залишилися **живими** наприкінці періоду дослідження
- ▶ Найкращий ефект від лікування одержали пацієнти, які розпочали його **раніше** і з **меншим ураженням** нирок




Фабразим®
агалсидаза бета

SANOFI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Фабразим®

Склад: діюча речовина: агалсидаза бета. Допоміжні речовини: маніт* (Е 421); натрію дигідрофосфат, моногідрат; натрію гідрофосфат, гептагідрат. Лікарська форма: Порошок для приготування концентрату (5 мг/мл) для розчину для інфузій. Показання: Фабразим® призначають для довготривалого ферментозамісного лікування дорослих та дітей віком від 8 років з підтвердженою хворобою Фабрі (дефіцит альфа-галактозидази А). Протипоказання: Небезпечна для життя підвищена чутливість (анафілактична реакція) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодії з іншими препаратами та впливу на обмін речовин in vitro не проводились. Несумісність з іншими лікарськими засобами. Через відсутність досліджень на сумісність з іншими препаратами не можна змшувати і вводити Фабразим® разом з іншими лікарськими засобами. Особливості застосування. Імуногенність. Через те що агалсидаза бета (r-haGAL) є рекомбінантним білком, можливий розвиток антитіл імуноглобуліну G у пацієнтів з низькою або відсутньою ферментною активністю. Реакції, пов'язані з інфузіями. У пацієнтів з антитілами до агалсидази бета більша вірогідність виникнення реакції, пов'язаної з введенням препарату, що проявляється будь-якою побічною реакцією в день введення препарату. Реакції гіперчутливості. Можливі прояви алергічної реакції через підвищену чутливість до компонентів препарату, який є протеїновим продуктом, що вводиться внутрішньовенним шляхом. Застосування в період вагітності або годування груддю. Вагітність. Дані про застосування агалсидази бета вагітним жінкам відсутні. Годування груддю. Агалсидаза бета може виводитись разом з грудним молоком. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат Фабразим® може виявляти невеликий вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, який проявляється в день прийому препарату і пов'язаний із можливим виникненням запаморочення, сонливості, вертиго і синкопе. Спосіб застосування та дози. Лікування Фабразим® слід проводити під наглядом терапевта, який має досвід у лікуванні хвороби Фабрі або інших спадкових хвороб обміну речовин. Дозування. Рекомендована доза Фабразим® становить 1 мг/кг маси тіла, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії один раз на два тижні. Передозування. Випадки передозування невідомі. Побічні реакції. До небажаних явищ, які виникають дуже часто, належать озноб, пірексія, відчуття холоду, нудота, блювання, головний біль та парестезія. У 67 % пацієнтів виникла хоча б одна небажана реакція, пов'язана із інфузією. У період постмаркетингового спостереження були повідомлення про виникнення анафілактичних реакцій.

Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузій, Р.П. № UA/10306/01/01.

Наказ МОЗ України № 673 від 18.03.2020.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики, а також для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.

* Хронічний діаліз, трансплантація нирки, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серйозні ураження серця, інсульт, смерть.

¹ Germain D, et al. J Med Genetics. 2015;52(3):353-358.

MAT-UA-2001060
14.12.2020

Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation. Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу SAGLB.FABR.17.01.0057a(1).

Хвороба Фабрі: що має враховувати кардіолог при «несерцевому» скринінгу, діагностиці та лікуванні

Хвороба Фабрі (ХФ) – це спадкове мультисистемне прогресуюче захворювання із хронічним перебігом, яке скорочує тривалість та погіршує якість життя пацієнтів. Через поліморфізм клінічної симптоматики хворим на ХФ часто ставлять неточні діагнози, тому скринінг пацієнтів груп високого ризику має велике діагностичне та прогностичне значення. Пропонуємо до вашої уваги огляд матеріалу C. Regenbogen et al., присвяченого даній тематичі, що був опублікований у виданні *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* (2021; 11 (2): 661-671).

Генетична детермінація

ХФ було незалежно описано Й. Фабрі та В. Андерсоном 1898 р. Її поширеність варіює від 1:40 000 до 1:117 000 (Branton et al., 2002; Germain, 2010). Однак при скринінгу новонароджених було виявлено вищу частоту ХФ (від 1:3100 до 1:8454), що може свідчити про більш значну загальну поширеність патології (Hsu, Niu, 2018).

Основною причиною захворювання є мутації у гені, що кодує фермент α -галактозидазу (α -GLA). Даний ген розташований у ділянці q21 22-го довгого плеча X-хромосоми.

На сьогодні виявлено понад 900 мутацій гена GLA, які знижують або погіршують функцію α -GLA. Це призводить до накопичення глоботріазилцераміду (GL3) у лізомах різних клітин, зокрема ендотеліальних клітинах стінок судин, що може стати причиною ураження усіх систем органів (Cairns et al., 2018).

Гетерозиготний класичний фенотип ХФ характеризується таким, що не визначається, або значним зниженням α -GLA. Наслідками цього є прогресуюча гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), серцева аритмія високого ступеня, ниркова недостатність, апоплексія, поліневропатія, артралгія, нейросенсорна втрата слуху, неспецифічні шлунково-кишкові скарги тощо.

Скринінг та біомаркери

Необхідно зазначити, що рання діагностика ХФ є передумовою зниження захворюваності та смертності серед пацієнтів, тож важливо провести відповідні обстеження якомога раніше. Після встановлення діагнозу за хворим слід уважно спостерігати та здійснювати лікування з урахуванням ураження різних органів, що потребує міждисциплінарного підходу.

Отже, насамперед варто зосередитися на таких запитаннях:

1. Яких пацієнтів необхідно обстежувати?
2. Як підтвердити діагноз?
3. Як вести пацієнта?

Причиною смерті пацієнтів із ХФ часто є серцево-судинна патологія, оскільки порушення функції нирок може компенсуватися діалізом. Оскільки ХФ – генетичне захворювання, аналіз родоходу і генетичне консультування є важливою частиною діагностики. У сім'ях з індексними пацієнтами та/або групами високого ризику скринінг слід проводити на ранній стадії (Hagege et al., 2019).

Біомаркер Lyso-GL3 – деацетилована форма GL3 (глоботріазилсфінгозин плазми) у плазмі або сухій плямі крові, що застосовується для оцінки перебігу ХФ. Рівень Lyso-GL3 корелює зі стадією захворювання і також може використовуватися для моніторингу ефективності ферментозамісної терапії (ФЗТ) (Aerts et al., 2008). У пацієнтів із показником Lyso-GL3 <1,3 нмоль/л (стандартний рівень <0,8 нмоль/л) без типових симптомів ХФ можна виключити.

Крім того, Lyso-GL3 вимірюють у сечі. Однак слід зазначити, що за наявності некласичних мутацій концентрація GL3 у сечі може бути нормальною (Young et al., 2005). Також GL3 виявляють у біоптатах нирок, міокарда і шкіри.

Рівні Lyso-GL3 значно вищі серед чоловіків із класичною ХФ, ніж у пацієнтів із ХФ з пізнім початком (Maruyama et al., 2019). У жінок, що страждають на ХФ, вміст Lyso-GL3 може бути в межах норми, але у 40-60% він вищий (Smid et al., 2015; Duro et al., 2018). Водночас рівні Lyso-GL3 не корелюють із тяжкістю захворювання, що зумовлює необхідність застосування додаткових біомаркерів (Bichet et al., 2018).

Проводити скринінг на ХФ доцільно у хворих із ГЛШ >12 мм неясного генезу, в яких може бути аритмія вищого ступеня, пацієнтів із нирковою недостатністю невідомої етіології, що пов'язана з мікроальбумінурією, а також хворих віком 15-55 років, які перенесли інсульт неясного походження (Bersano et al., 2013; Biegstraaten et al., 2015).

Діагностика

Нирки

У 50% чоловіків і 20% жінок із ХФ порушуються функції нирок, тож її оцінка має важливе значення (Germain, 2010). Найбільш ранній діагностичний параметр – протеїнурія, яка виявляється вже у підлітковому віці. Ураження проксимальних каналців може призвести до розвитку ізотенурії та поліурії (Meroni et al., 1997). У нирці біоактивна молекула GL3 накопичується в каналцях, клітинах мезангіуму, подоцитах, інтерстиції, ендотелії судин і клітинах гладких м'язів. Окрім того, у подоцитах індукуються експресія білка CD74 та трансформувального фактора росту β -1 (TGF-1).

Зокрема, CD74 стимулює експресію цитокінів, що призводить до апоптозу і запалення. У свою чергу TGF-1 стимулює вироблення білків позаклітинного матриксу (фібронектину і колагену IV типу) в клубочках та інтерстиції (Sanchez-Nino et al., 2011). Ці процеси сприяють розвитку осередкового і глобального гломерулосклерозу з атрофією каналців, інтерстиціальним фіброзом і запаленням у другій декаді життя (рис. 1). Як наслідок, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації щорічно знижується, із прогресуванням від $\pm 2,93$ до $\pm 6,8$ мл/хв/1,73 м² у чоловіків та від $\pm 1,02$ до $\pm 2,1$ мл/хв/1,73 м² у жінок. Прогноз гірший, якщо протеїнурія перевищує 1 г/добу (Schiffmann et al., 2009).

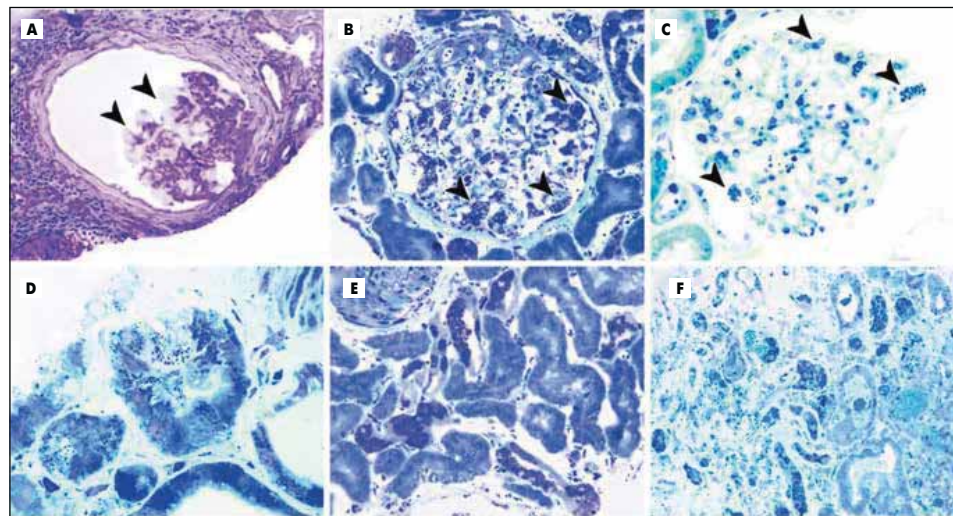
Серце

Ураження серця трапляється у 40-60% пацієнтів із ХФ (Akhtar, Elliott, 2018). Накопичення GL3 у міоцитах, ендотеліальних клітинах судин і клапанних фіброблестах зумовлює виникнення ГЛШ та подальшої серцевої недостатності. Електрокардіографія (ЕКГ) необхідна для виявлення аритмій, а також для початкової діагностики і подальшого спостереження за ГЛШ. Можливими є короткий інтервал PQ, синусова брадикардія і порушення атріовентрикулярної провідності (Perry et al., 2019).

Для виключення аритмій вищого ступеня рекомендований тривалий ЕКГ-моніторинг (Weidemann et al., 2016). Ехокардіографія (Ехо-КГ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ) стають все важливішими для виявлення конкретної ознаки ГЛШ (Hagege et al., 2019). Зокрема, під час спостереження як біомаркер може бути корисним високочутливий тропонін Т (Seydelmann et al., 2016).

Нервова система

Накопичення GL3 у нервових клітинах викликає досить типову нейропатію дрібних волокон. Поширеними ознаками є акропарестезія долонь рук і стоп (Biegstraaten et al., 2012). Серед причин можливих больових криз – стрес, лихоманка та інші фактори (Schuller et al., 2016). Накопичення GL3 у судинній мережі головного мозку викликає васкулопатію та дилатаційну артеріопатію. Зазначені цереброваскулярні ускладнення інколи проявляються у вигляді транзиторних ішемічних атак або інсультів (Moore et al., 2001).



(А) Гломерули демонструють вакуолізацію подоцитів (стрілки) і легке гофрування базальних мембран клубочків із перігломерулярним та інтерстиціальним фіброзом. (В) Гломерули вказують на масивні накопичення у більшості подоцитів (стрілки), а також мезангіальних і ендотеліальних, парієтальних епітеліальних клітинах. (С) Гломерули демонструють випадкові невеликі накопичення у подоцитах (накінені стрілки) і рідкісні накопичення у мезангіальних областях. (D) Помітні накопичення у деяких клітинах проксимальних каналців та ендотелії перитубулярних капілярів. (Е). Численні накопичення у дистальних каналцях і дуже рідкісні – у проксимальних. (F) Численні накопичення у дистальних каналцях та рідкісні – у проксимальних, часті накопичення у перитубулярних капілярах та інтерстиції.

Рис. 1. Вакуолізація і накопичення глікофінголіпідів у разі нефропатії при ХФ

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Основне накопичення GL3 може бути виявлене не як ураження білої речовини у послідовностях МРТ з ослабленим флюїдом відновлення інверсії (FLAIR). Окрім того, МРТ також використовують для візуалізації інших ознак, характерних для пацієнтів із ХФ, таких як судинні аномалії або симетрично високий сигнал у таламусі (пальмарна ознака) (Altarescu et al., 2001).

ЛОР-органи

Накопичення глікофінголіпідів викликає пряме пошкодження судинної смужки і гангліозних клітин, а також судинної мережі вуха. Вестибуло-кохлеарний розлад може призвести до запаморочення, шуму в вухах і раптової глухоти або втрати слуху у внутрішньому вусі, що зумовлює проблеми із відчуттям звуку та порушення у високочастотному діапазоні (Keilmann et al., 2006). Ураження равлика часто призводить до порушення нейросенсорного слуху внутрішнього вуха (Sergi et al., 2010).

Шлунково-кишковий тракт

Причиною шлунково-кишкових симптомів, імовірно, є накопичення GL3 в автономних гангліях кишечника і брижових кровоносних судинах (Hoffmann et al., 2007). Як наслідок, біль у животі, нудота, блювання та діарея можуть виникати вже у дитинстві. Близько третини пацієнтів із ХФ описують скарги з боку шлунково-кишкового тракту (Pensabene et al., 2016).

Діагноз ставлять на підставі симптомів хворого. Одним із методів для прояснення значення таких скарг є опитувальник Rome III, який пройшов валідацію для диференціальної діагностики функціональних шлунково-кишкових розладів.

Легені

У легенях глікофінголіпідів відкладаються у пневмоцитах, слизових келихоподібних клітинах, війчастому епітелії бронхів, клітинах гладеньких м'язів бронхів та легеневи судинах, що призводить до звуження бронхіальної системи (Faverio et al., 2019).

Результати функціонального тесту легень із вимірюванням об'єму форсованого видиху за першу секунду та форсованої життєвої ємності легень у разі прогресування захворювання погіршуються. Це особливо наглядно у пацієнтів чоловічої статі, курців, а також залежить від наявності ураження серця через ХФ та віку початку ФЗТ (Franzen et al., 2018).

Серед симптомів легеневого ураження слід відзначити такі, як:

- задишка;
- сухий кашель;
- бронхоспазм.

На додаток, ці симптоми зустрічаються на тлі ураження серця при ХФ, а отже, є неспецифічними (Svensson et al., 2015). Поширеність обструктивного захворювання легень у хворих на ХФ вища, ніж у загальній популяції: 18 і 33% відповідно (Franzen et al., 2013).

Шкіра

Пошкодження, спричинені накопиченням GL3 у перисудинних міоцитах ендотелію, призводить до порушення регуляції вазотонусу периферичних капілярів. Ангіокератоми, які можуть з'явитися вже у дитинстві, розвиваються у 66% чоловіків та 36% жінок із ХФ (рис. 2) (Zampetti et al., 2012).

Око

Помутніння рогівки є раннім симптомом ХФ, що відомий як вертицилозна рогівка. Таке помутніння рогівки відрізняє відсутність впливу на гостроту зору. Зазначені зміни необхідно диференціювати від інших причин вихрової кератопатії (застосування аміодарону або хлорохіну) (Moiseev et al., 2018).



Рис. 2. Ангіокератоми в пупковій області при ХФ

Вегетна пацієнтів

Мультидисциплінарний підхід — необхідна умова для забезпечення оптимального догляду за пацієнтами із ХФ.

Зменшення тривалості життя визначається ступенем ураження нирок, серця та центральної нервової системи (Wagner et al., 2018). Якість життя хворих також серйозно погіршується через полінейропатії дрібних волокон і порушення слуху. Тому регулярні контрольні огляди мають велике прогностичне значення. Навіть у дитинстві якість життя може знижуватися через хронічний біль (Ramaswami et al., 2006). Таким чином, обов'язковим є регулярне оцінювання за допомогою опитувальників якості життя (SF-36), болю (BPI), депресії (WHO5, MDI10).

У таблиці наведені рекомендовані терміни моніторингу органів та систем.

Нирки

Параметри функції нирок слід визначати кожні шість місяців. До маркерів функції нирок належать креатинін, на ранніх стадіях — цистатин С, сечовина, альбумінурія/протеїнурія. Альбумінурію та протеїнурію слід вимірювати за ранковою пробією сечі, але також можна визначити за 24-годинним збором сечі. Рівень вітаміну D оцінюють у зимові місяці. При первинному огляді необхідно провести хоча б один раз ультразвукове дослідження.

Внаслідок погіршення стану нирок із часом розвивається артеріальна гіпертензія. Тому рекомендоване вимірювання артеріального тиску протягом року (Branton et al., 2002).

Серце

ЕКГ та Ехо-КГ слід виконувати щорічно для оцінки аритмій і ГЛШ. Також рекомендоване проведення 48-годинного голтерівського монітування щороку для виявлення миготливих аритмій. МРТ серця із використанням гадолінію здійснюють у разі підозри на прогресування хвороби або з інтервалами більш ніж два роки (Ortiz et al., 2018).

Нервова система

Насамперед необхідно виконати доплерівське/дуплексне ультразвукове дослідження для оцінки

Таблиця. Частота моніторингу органів та систем при ХФ	
Орган / система органів	Моніторинг
Серцево-судинна система	Щорічно
Нирки	Кожні 6 місяців
Центральна нервова система	Кожні 3 роки
Периферична нервова система	Щорічно
ЛОР-органи	За потреби
Шлунково-кишковий тракт	Якщо симптоми персистують або погіршуються
Дихальна система	Кожні 2 роки

потовнення інтима-медіа та наявності екстазії базиллярної артерії. МРТ головного мозку проводять приблизно кожні три роки у разі ураження центральної нервової системи або інсульту. Оскільки багато пацієнтів із ХФ скаржаться на біль, анкетування для визначення болю, депресії та загальної якості життя слід проводити щорічно.

Шлунково-кишковий тракт

Сонографію черевної порожнини потрібно виконувати у рутинному порядку при первинному зверненні та під час обстеження. Гастроскопію і колоноскопію з біопсією проводять тільки у разі незрозумілих симптомів або відповідно до рекомендацій для загальної популяції (Eng et al., 2006).

Легені

Якщо немає інших причин, таких як астма, куріння та ураження серця внаслідок ХФ, показані визначення функції легень і рентгенограма (Faverio et al., 2019). Накопичення GL3 у клітинах гладеньких м'язів бронхів, артерій та ендотелію зумовлює різні модальності візуалізації (Wang et al., 2008).

ЛОР-органи

При первинному огляді рекомендовано виконати ЛОР-обстеження з діагностикою слуху (і, можливо, визначення наявності «дзвону у вухах»), а також оцінку вестибулярного апарату (Ortiz et al., 2018). Надалі слід регулярно проводити звукову порогову аудіометрію та, за потреби, діагностику шуму у вухах і обстеження вестибулярного апарату.

Терапія

До 2001 р. ХФ можна було лікувати тільки симптоматично, але із розвитком ФЗТ стала доступною патогенетична терапія (Lenders, Brand, 2018).

На фармацевтичному ринку наявні два рекомбінантні ферментні засоби ФЗТ — агалсидаза альфа та агалсидаза бета (Фабразим®). Вони є ідентичними за своєю амінокислотною послідовністю, при цьому агалсидаза бета має більше манозних груп, а отже — вищу спорідненість до рецепторів, що позначається на ефективності препарату (Weidemann et al., 2014; Arends et al., 2018).

ФЗТ призначається пожиттєво. Агалсидазу альфа призначають у дозі 0,2 мг/кг ваги тіла, агалсидазу бета — 1,0 мг/кг ваги тіла один раз на два тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії (Ortiz et al., 2018).

Новий препарат, пегунігалсидаза альфа (пегільована димерізована версія агалсидази альфа), має 80-кратне збільшення періоду напіввиведення та може зумовлювати утворення невеликої кількості антитіл (Schiffmann et al., 2019).

Крім того, з 2016 р. доступна шаперон-терапія пероральним інгібітором α -GLA мігаластатом. Її можна використовувати лише при певних мутаціях, які викликають ХФ (Feriozzi, Hughes, 2021). Субстрат-редукційна та генна терапія на даний час є предметом багатьох досліджень.

Висновки

1. ХФ — Х-зчеплена лізосомна хвороба накопичення, що може призводити до множинного ураження органів та систем.
2. Рання діагностика ХФ є передумовою зниження захворюваності та смертності серед хворих.
3. Пацієнти із ГЛШ, різними видами аритмій та додатковими клінічними «несерцевими» проявами, особливо у молодому віці, потребують проведення скринінгу на дане рідкісне захворювання.
4. Пацієнти зі встановленим діагнозом ХФ мають проходити регулярні огляди щодо стану серцево-судинної, дихальної, нервової систем, шлунково-кишкового тракту, ЛОР-органів, нирок тощо.
5. Фабразим® є оптимальним препаратом для застосування у пацієнтів із ХФ.

* Лікарський засіб Фабразим®, порошок для приготування концентрату 5 мг/мл для розчину для інфузії, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/10306/01/01. Наказ МОЗ України від 28.11.2019 № 2352. Зміни внесені, Наказ МОЗ України від 02.07.2021 № 1327.

Особливості ведення пацієнтів похилого віку із фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіше порушення серцевого ритму. Одним із руйнівних ускладнень ФП є інсульт, ризик якого зростає з віком. Лікування ФП пов'язане зі значними труднощами у пацієнтів старшої вікової групи, оскільки це неоднорідна популяція, що характеризується можливими коморбідностями, поліпрагматизацією та соціальними факторами, які потрібно враховувати. У межах XI Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, що відбулася цього року у травні, провідні фахівці у галузі кардіології поділилися своїми міркуваннями із приводу особливостей ведення літніх хворих на ФП.

Віг чого ще важливо захистити літнього пацієнта із ФП окрім інсульту?



Професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Одеського національного медичного університету, д. мед. н., професор Денис Михайлович Себов зазначив, що частка популяції пацієнтів віком від 80 років зростає швидше, ніж інші когорти та у 2050 р. становитиме 4,4% (Zathar et al., 2019). Саме для осіб старшого віку характерний високий ризик розвитку ФП, на яку страждають близько 20% після 80 років. Отже, пацієнти старшої вікової групи потребують профілактики інсульту та мають показання для проведення антикоагулянтної терапії (Hindricks et al., 2020). При цьому питання безпеки виходять на перший план через ризик кровотеч та наявність коморбідної патології.

Водночас когорта коморбідних пацієнтів віком ≥ 75 років із неклапанною ФП (нФП) досить добре вивчено. Зокрема, її частка у дослідженні RE-LY становила 40%, ARISTOTLE та ROCKEF AF – 31 та 44% відповідно (Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011). Загалом застосування прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) було проаналізоване у понад 27 тис. хворих віком від 75 років.

Інсульт та системна емболія (СЕ) можуть бути успішно попереджені за допомогою ПОАК. Зокрема, ефективність ривароксabanу (Ксарелто®) доведено у рандомізованих дослідженнях та підтверджено роками реальної практики. У хворих віком ≥ 75 років встановлено, що кількість подій на 100 пацієнто-років була більшою на тлі приймання варфарину порівняно із Ксарелто®. Так, частота інсульту та СЕ при застосуванні варфарину становила 2,9, тоді як Ксарелто® – 2,3, фатальних кровотеч – 0,6 та 0,3 відповідно, внутрішньочерепних крововиливів – 0,8 і 0,7 відповідно (Halperin et al., 2014).

У клінічному дослідженні ROCKEF AF препарат Ксарелто® продемонстрував зниження ризику інсульту та СЕ у літніх пацієнтів на 21% (середній вік – 73 роки). Натомість у реальній клінічній практиці було виявлено ще більшу ефективність: у хворих із середнім віком 84 роки на тлі застосування Ксарелто® спостерігалось зменшення імовірності інсульту та СЕ на 39% (Coleman et al., 2019). Що стосується ослаблених пацієнтів із середнім

віком 85 років, цей показник знизився на 32% (Martinez et al., 2018).

Своєю чергою, відповідно до засад безпеки, при проведенні профілактики інсульту в осіб із нФП необхідно завжди враховувати ризик кровотеч.

У послідовному обсерваційному проспективному когортному дослідженні SAFIR-AC було вивчено імовірність розвитку кровотеч при застосуванні Ксарелто® та антагоністів вітаміну К (АВК) серед французьких пацієнтів віком ≥ 80 років із нФП; середній бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc становив 4,6, HAS-BLED – 2,1 (Nanon et al., 2020). Вибірка включала 908 хворих із 33 геріатричних центрів, які нещодавно розпочали лікування АВК у період з вересня 2011 р. по вересень 2014 р., та 995 пацієнтів, що нещодавно стали отримувати ривароксaban із вересня 2014 р. по вересень 2017 р. Пацієнти перебували під наглядом 12 місяців. Річні ризики серйозних, внутрішньомозкових, шлунково-кишкових кровотеч, ішемічного інсульту та смерті від усіх причин порівнювали між хворими на лікування Ксарелто® та тими, хто отримував АВК, зі збігом оцінок схильності та моделями Кокса.

Було встановлено, що основний ризик кровотеч виявився значно нижчим серед хворих, які застосовували Ксарелто® (7,4/100 пацієнто-років), порівняно з такими групи АВК (14,6/100 пацієнто-років). Внутрішньомозкова кровотеча також траплялася рідше в осіб при терапії Ксарелто® (1,3/100 пацієнто-років), ніж з-поміж тих, хто отримував АВК (4,0/100 пацієнто-років).

Таким чином, менша імовірність кровотечі в пацієнтів ≥ 80 років із нФП була значною мірою зумовлена нижчим ризиком внутрішньомозкової кровотечі. При цьому переваги були виразнішими на тлі застосування Ксарелто®, ніж АВК для профілактики інсульту.

Як зауважив спікер, імовірність розвитку інсульту зростає в осіб із хронічною хворобою нирок (зниження кліренсу креатиніну на кожні 10 мл/хв спричиняє підвищення ризику інсульту на 12%), тому вкрай важливо забезпечити надійний захист (Olesen et al., 2011).

Відомо, що у пацієнтів із ФП терапія АВК може призводити до прогресування порушення функцій нирок, тому застосування ПОАК замість АВК можна вважати певною нефропротекцією. Відповідно до субаналізу результатів дослідження ROCKEF AF, нижчий ризик інсульту/СЕ в осіб із прогресуючим порушенням функцій нирок (n=3320) спостерігався на тлі терапії препаратом Ксарелто® порівняно з АВК (варфарин).

Пацієнти із ФП часто приймають кілька препаратів. Встановлено, що ризик інсульту та СЕ був достовірно нижчий у хворих, які застосовували Ксарелто® порівняно з АВК, навіть серед тих, хто отримував ≥ 5 ліків (Piccini et al., 2016).

За словами Дениса Михайловича, окрему проблему представляє прихильність до лікування у пацієнтів із деменцією. Особам похилого віку із ФП украї важко виконувати вказівки щодо використання варфарину та контролювати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), особливо в умовах самоізоляції, що може призвести до небажаних наслідків. Своєю чергою календарна упаковка та режим дозування Ксарелто® один раз на добу можуть допомогти хворим на ФП дотримуватися рекомендацій щодо лікування без допомоги і контролю з боку родичів. До того ж терапія Ксарелто® не потребує контролю МНВ.

Таким чином, згідно з настановою Європейського товариства кардіологів (ESC), пацієнтам із ФП слід надавати перевагу ПОАК перед АВК (I, A) (Hindricks et al., 2020).

Розгляд клінічного випадку



Пацієнтка Н., 77 років.

Скарги. Нестабільність артеріального тиску (АТ) – підвищення до 180/100 мм рт. ст., звичні межі – 140-150/80 мм рт. ст., загальна слабкість, набряки ніг, шум у вухах, головний біль, запаморочення (особливо при різкій зміні положення тіла), нестійкість при ходьбі (ходить із паличкою). Артеріальна гіпертензія (АГ) протягом 15 років, інфаркт міокарда (ІМ) – 2014 р., хронічна серцева недостатність (ХСН) 2А ст., II функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Під час проведення холтеровського моніторингу виявлено п'ять епізодів ФП (максимум – 25 хв).

Терапія на час звернення. Пацієнтка приймала 25 мг 2 р/добу карведилолу, 10 мг/добу раміприлу, 25 мг/добу еплеренону, 75 мг/добу клопидогрелу, 20 мг/добу аторвастатину, ацетилсаліцилову кислоту (АСК).

Прихильність до лікування. Через велику кількість ліків на свій розсуд хвора робить перерви на тиждень у прийманні клопидогрелу та аторвастатину.

Відповідно до клінічних факторів ризику інсульту, транзиторної ішемічної атаки та СЕ за шкалою CHA₂DS₂-VASc, пацієнтка має 6 балів, отже, ризик інсульту становить майже 20% (рисунк).

Таблиця. Оцінка ризику розвитку тяжких ускладнень ССЗ в осіб із ФП	
Шкала 2МАСЕ для оцінки ризику тяжких ускладнень ССЗ у пацієнтів з ФП	Кількість балів
ХСН при фракції викиду лівого шлуночка $\leq 40\%$	1
ІМ та/чи реваскуляризація міокарда в анамнезі	1
Метаболічний синдром	2
Вік ≥ 75 років	2
Тромбоемболічні ускладнення в анамнезі	1

Примітка: Адаптовано за Pastori et al., 2016.

Своєю чергою за шкалою 2МАСЕ для оцінки ризику розвитку тяжких ускладнень серцево-судинних захворювань (ССЗ) хвора має 4 бали, тоді як ≥ 3 балів свідчать про високу ймовірність виразних проявів ССЗ в осіб із ФП (таблиця).

Отже, похилий вік є важливим фактором ризику розвитку коронарних подій у хворих на ФП.

Враховуючи вищевикладене, пацієнтка має дуже високий ризик інсульту та атеротромботичних ускладнень і серцево-судинної смерті, а отже, має показання для призначення антикоагулянтної терапії.

За даними метааналізу чотирьох ключових рандомізованих клінічних досліджень щодо вивчення застосування ПОАК у 6206 пацієнтів із ФП, значна частка смертей була зумовлена ускладненнями захворювань серця (46%), а не інсультами/СЕ (5,74%) або кровотечами (5,64%) (Gomez-Outes et al., 2016). Натомість Ксарелто® асоційований із нижчим відносним ризиком розвитку ІМ порівняно з варфарином та іншими ПОАК.

В метааналізі 28 рандомізованих клінічних випробувань (n=196761) оцінювали серцево-судинну безпеку при тривалому лікуванні ПОАК щодо ймовірності виникнення ІМ, великих кровотеч та смертності. Ксарелто® корелював зі зниженням відносного ризику ІМ на 21% порівняно із плацебо та на 31% – із дабігатраном (Kuro et al., 2020).

Окрім того, лекторка зазначила, що було виявлено тенденцію щодо менш регулярного застосування ліків пацієнтами віком після 75 років. Хворі на ФП схильні забувати приймати таблетки, що особливо явно простежується у старшому віці (97%) порівняно із середнім (78,4%). Отже, особливої уваги потребує прихильність пацієнта до терапії, оскільки вона безпосередньо впливає на ефективність профілактики інсульту при ФП. Клініцисти зобов'язані інформувати хворих про переваги/ризик, пов'язані з різними терапевтичними підходами, які дотримуватися режиму лікування, а також про вплив compliance та його наслідки.

Своєю чергою режим дозування Ксарелто® один раз на добу може сприяти покращенню прихильності та, як наслідок, – ефективності терапії, адже зазвичай пацієнти віддають перевагу використанню препарату один раз на добу порівняно із дворазовим прийманням. Водночас незадовільне дотримання схеми застосування ПОАК асоційоване з високою частотою інсультів, зокрема, у пацієнтів із кількістю балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (Yao et al., 2016; Wilke et al., 2019).

Лікування. Пацієнтці Н. було призначено 25 мг 2р/добу карведилолу, 10 мг/добу раміприлу, 25 мг/добу еплеренону, 20 мг/добу Ксарелто® (кліренс креатиніну – 62 мл/хв за формулою Кокрофта – Голта), 20 мг/добу аторвастатину.

Висновки

Відповідно до рекомендацій ESC, доцільно застосовувати комплексний підхід до лікування пацієнтів із ФП, беручи до уваги наявність супутніх захворювань, кращий контроль симптомів та прихильність до терапії (ESC, 2020). При призначенні антикоагулянтної терапії слід враховувати результати рандомізованих клінічних досліджень у відповідній популяції хворих як із високою ймовірністю розвитку тромботичних подій, так і ризику кровотеч. Слід зазначити, що в осіб із ФП похилий вік є важливим фактором ризику коронарних подій. У літніх пацієнтів ефективність терапії Ксарелто® доведено у рандомізованих дослідженнях та підтверджено роками реальної клінічної практики.

За даними масштабних метааналізів, застосування Ксарелто® асоційоване зі сприятливим профілем щодо ризику розвитку ІМ. Режим приймання препарату один раз на добу може сприяти поліпшенню прихильності до лікування порівняно із дворазовим використанням, зокрема у пацієнтів похилого віку.

Підготувала **Олександра Демецька**



Клінічні фактори ризику інсульту, ТІА та СЕ за шкалою CHA ₂ DS ₂ -VASc	Бали	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Річний ризик інсульту, %
ХСН Ознаки/симптоми СН або об'єктивні докази зниженої фракції викиду лівого шлуночка	+1	9	23,64
АГ Принаймні два епізоди підвищення АТ у спокої $>140/90$ мм рт. ст. або поточна антигіпертензивна терапія	+1	8	22,38
Вік ≥ 75 років	+2	7	21,50
Цукровий діабет Глюкоза натще $>12,5$ мг/л (7 ммоль/л) чи лікування пероральними гіпоглікемічними препаратами та/або інсуліном	+1	6	19,74
Інсульт, ТІА або тромбоемболія в анамнезі	+2	5	15,26
Судинне захворювання ІМ в анамнезі, захворювання периферичних артерій або аортальна бляшка	+1	4	9,27
Вік 65-74 роки	+1	3	5,92
Жіноча статус	+1	2	3,71
		1	2,01
		0	0,78

Рисунк. Оцінка ризику інсульту, ТІА та СЕ за шкалою CHA₂DS₂-VASc

Примітка: Адаптовано за Kirchhof et al., 2016.



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-бутиламін та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ C10BX13. **Фармакологічні властивості.** Роксипер є комбінацією терт-бутиламінової солі периндоприлу - інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду — хлорсульфонового діуретика та розувастатину — селективного та конкуруючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергією 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. Спутний 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 тримістр 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). Спутне застосування із сакубітрілом/валсартаном. Лікування 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 сульфонамідів. 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, неприємний, 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, імуносередкована некротична міопатія, ниркова недостатність, гематурія, еректильна дисфункція, гінекомастія, астения, біль у грудях, нездування, 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. Старонавницька, 13, оф.127, ПС 42 Телефон +38 (044) 354 26 68.

Повна інформація про лікарські засоби наведена в інструкції 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.

Артеріальна гіпертензія із супутніми факторами ризику: як підвищити ефективність терапії?

За матеріалами конференції Всеукраїнської антигіпертензивної асоціації
«Міжнародний досвід у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії» (21-23 травня 2021 року)

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найважливішим фактором ризику (ФР) загальної захворюваності та смертності у всьому світі. При цьому вона рідко виникає ізольовано, тож зазвичай асоційована з іншими визначальними ФР, що зумовлюють розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ). Про особливості антигіпертензивної терапії у межах первинної та вторинної профілактики серцево-судинних (СС) ускладнень у пацієнтів із супутніми ФР розповідає завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов.

АГ: наслідки та критерії ризику

Безпосередні наслідками підвищення артеріального тиску (АТ), яким необхідно запобігти, є «зляксіс» АГ, церебральний кроволив, гіпертрофія лівого шлуночка, хронічна хвороба нирок (ХХН), розшарування аорти тощо. З іншого боку, АГ є потужним ФР розвитку несприятливих подій, особливо за наявності прогресування атеросклерозу, а саме церебрального тромбозу, інфаркту міокарда (ІМ), проявів периферичного атеросклерозу.

Зазначені фактори, по суті, є основою підходу до оцінки ймовірності розвитку ускладнень АГ. Зокрема, відповідно до категорій 10-річного СС-ризiku при АГ (загалом 30%, по 3% щорічно), дуже високу ймовірність ускладнень зумовлюють клінічні ознаки ССЗ, як-то ІМ, гострий коронарний синдром, ревааскуляризація міокарда, інсульт, транзиторна ішемічна атака (ТІА), аневризма аорти, захворювання периферичних артерій, ознаки ССЗ при візуалізації (атеросклеротична бляшка $\geq 50\%$ при ангіографії або ультразвуково-моді дослідженні), цукровий діабет (ЦД) з органами ураженнями або виразними ФР (АГ, гіперхолестеринемією, тяжкою ХХН при швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²), а також загальний СС-ризик пацієнта за шкалою SCORE $\geq 10\%$.

Критеріями високого ризику є окремі виразні ФР, серед яких гіперхолестеринемія > 8 ммоль/л, АГ III ступеня, більшість інших осіб із ЦД, гіпертрофія лівого шлуночка внаслідок АГ, помірна ХХН (швидкість клубочкової фільтрації – 30–59 мл/хв/1,73 м²) та ризик за шкалою SCORE 5–10%. Водночас межа переходу в категорію дуже високого ризику є певною мірою формальною, тож лікар має бути обережним у трактуванні зазначених даних.

Пріоритети лікування

Вочевидь, різні «портрети» хворих із високим та дуже високим СС-ризиком визначають індивідуальні пріоритети лікування. Так, пацієнти з АГ III ступеня $\pm$ ФР найбільше потребують зниження АТ до цільового рівня, тоді як за наявності АГ та множинних ФР, ураження органів мішеней або ЦД необхідними є зниження АТ та корекція ФР / ушкодження органів мішеней.

Загальновідомо, що подібне зниження АТ різною мірою впливає на профілактику ускладнень АГ. Зокрема, зниження АТ на 5–6 мм рт. ст. сприяє зменшенню ймовірності хронічної серцевої недостатності на 53%, інсульту – на 40%, ішемічної хвороби серця – на 16% (Weinberg, Jaff, 2013; Rahimi, 2010).

Якщо розглядати пацієнта з АГ та серцевою недостатністю, антигіпертензивна терапія має досить потужний ефект із точної зору зменшення проявів декомпенсації та профілактики її виникнення.

Із рівнем АТ дуже тісно пов'язані цереброваскулярні ускладнення. При цьому даний зв'язок простежується для різних вікових і гендерних груп, а також показників систолічного та діастолічного АТ. Тож невідповідно лікарськими засобами, які краще запобігають розвитку інсульту в осіб з АГ, є ті, що дієвіше знижують АТ у певній категорії пацієнтів. До того ж вкрай важливо, щоб хворі були прихильними до призначених препаратів, інакше терапія не матиме належного ефекту.

Вторинна профілактика

Проблема вторинної профілактики інсульту також тісно пов'язана зі зниженням АТ, при цьому необов'язково, щоб вихідні рівні були дуже високими.

Ризик інсульту стійко пов'язаний із показниками систолічного й діастолічного АТ. Це співвідношення зберігається для первинної та вторинної профілактики інсульту – як ішемічного, так і геморагічного. У дослідженні PROGRESS, в якому оцінювали ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) периндоприлу щодо запобігання рецидивам інсульту, були отримані переконливі докази того, що зниження АТ у пацієнтів із вже наявним цереброваскулярним захворюванням (попереднім інсультом або ТІА) також зменшує кількість випадків вторинного інсульту. Було показано, що гнучкий режим антигіпертензивної терапії, що включав ІАПФ (периндоприл) і діуретик (індапамід), знижував частоту інсульту, серйозних коронарних та судинних подій на 28, 26 і 26% відповідно.

При цьому монотерапія периндоприлом майже не впливала на вторинну профілактику інсульту, на відміну від застосування комбінації ІАПФ та діуретика, завдяки потужному антигіпертензивному ефекту: мало місце зниження АТ на 5/3 мм рт. ст.

у групі монотерапії порівняно з 12/5 – комбінованого лікування (Chalmers, 2003). Згідно з результатами дослідження PROGRESS, сумісне застосування периндоприлу та індапаміду виявилось найбільш ефективним у пацієнтів із перенесеним інсультом або ТІА.

Зниження ризику коронарних ускладнень є одним із пріоритетів ведення хворих на АГ загалом та тісно корелює з рівнями АТ. Але ефект профілактики коронарних ускладнень також може залежати від багатьох інших факторів. Найяскравішим свідченням цього стали результати багатоцентрового рандомізованого контрольованого випробування ASCOT BP-LA (n=19 257, вік учасників – 40–79 років), мета якого полягала у порівнянні впливу комбінації атенололу з тіазидом й амлодіпіну з периндоприлом на нефатальний ІМ та ішемічну хворобу серця, яка призводила до летальних наслідків, у пацієнтів із високим ризиком та додатковими ФР (Dahlöf et al., 2005). Дослідження достроково припинили, оскільки терапія, яка краще знижувала АТ (антагоніст кальцію та ІАПФ), виявилась також ефективнішою щодо профілактики СС-ускладнень, ніж лікування, що гірше знижувало АТ (β-блокатор та діуретик). Водночас відмінності щодо ризику коронарних ускладнень не досягли значущого рівня. Було зазначено, що профілактика коронарних подій пов'язана не тільки зі зниженням АТ, але й іншими факторами, зокрема використанням у дослідженні аторвастатину в дозі 10 мг, що сприяв зменшенню ймовірності коронарних ускладнень на 36% порівняно із плацебо.

За даними іншого випробування, розувастатин по 10 мг достовірно ефективний для широкої когорти пацієнтів із помірним СС-ризиком (Rubba et al., 2009).

Отже, препаратами, що найбільш суттєво знижують ризик ІМ при м'якій АГ із додатковими атеросклеротичними ФР, є статини.

Первинна профілактика

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016), у межах первинної профілактики СС-ускладнень доцільними шляхами корекції ФР є:

1. Припинення куріння.
2. Дієта з обмеженням споживання насичених жирів та збільшенням – шльозерного хлібу, овочів, фруктів, риби.
3. Зниження ваги: індекс маси тіла – 20–25 кг/м², талія < 94 (у чоловіків), < 80 (у жінок).
4. АТ $< 140/90$ мм рт. ст.
5. Зменшення вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) до цільових рівнів (залежно від ступеня ризику).
6. Зниження концентрації глікованого гемоглобіну $< 7\%$ у пацієнтів із супутнім ЦД.

Роль статинів

Статини – це група ліпідознижувальних препаратів першого вибору за наявності гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії з переважним збільшенням вмісту ХС (Feliciano-Alfonso, 2013). Доцільність використання статинів у первинній профілактиці виникає тоді, коли у пацієнта, крім підвищеної концентрації ліпідів, наявний значний ризик за шкалою SCORE, яка також включає оцінку за рівнем АТ.

Якщо порівнювати підходи застосування статинів у первинній та вторинній профілактиці, то вони є різними. Адже у вторинній профілактиці в більшості випадків ліпідознижувальні засоби безумовно необхідні, якщо пацієнт переніс ішемічний інсульт або ІМ.

У разі призначення статинів у межах гіполіпідемічного лікування основним критерієм ефективності є рівні ХС ЛПНЩ. У вторинній профілактиці метою завжди є зниження цього показника на $\geq 50\%$ (в ідеалі до $< 1,4$ ммоль/л). У первинній профілактиці можливі різні варіанти (1,8–2,6 ммоль/л), що зазначені у рекомендаціях із ведення хворих на дисліпідемію ESC та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) (Mach et al., 2020).

На сьогодні є докази того, що для кількох молекул статинів є докази сприятливого впливу на захворюваність та смертність внаслідок ССЗ. Однак розувастатин має певні характеристики фармакокінетики та економічної ефективності, що роблять його привабливою молекулою, особливо для пацієнтів із високим СС-ризиком (Feliciano-Alfonso, 2013).

Перевагою молекули розувастатину є низький потенціал взаємодії з іншими препаратами (антибіотиками, протигрибковими



О.Й. Жарінов

препаратами, блокаторами кальцевих каналів, β-блокаторами, антидіабетичними, нестероїдними протизапальними засобами). Це вкрай важливо з огляду на те, що багато пацієнтів мають хронічні патології, а також перенесли COVID-19 та страждають від його наслідків.

Відповідно до результатів метааналізу впливу статинів на осіб із COVID-19, приймання препаратів даної групи асоційоване із покращенням прогнозу виживання при коронавірусній інфекції, зокрема зменшенням летальних випадків або тяжкого перебігу захворювання на 30% (Kow, Hasan, 2020). Отже, статини здатні забезпечувати подвійну протекцію в умовах пандемії.

До того ж, як відомо, розувастатин сприяє ефективному захисту від СС-ускладнень, зокрема зниженню ризику інсульту на 48%, інфаркту – на 54%, смерті – на 20% (Rideker et al., 2008).

Прихильність до терапії

Окремою проблемою при веденні хворих на АГ є прихильність до терапії, а саме наскільки ретельно та довго пацієнт виконуватиме призначення лікаря.

До факторів, від яких залежить дотримання режиму лікування, належать:

- особливості пацієнта (освіта, культура, мотивація дбати про власне здоров'я);
- якість та чіткість формулювання письмових рекомендацій лікаря;
- характеристика препаратів (ефективність, побічні ефекти, кратність приймання, зручність застосування, вартість);
- перебіг хвороби (гострий чи хронічний);
- система організації допомоги хворим.

Одним із найважливіших чинників, від яких залежить прихильність до фармакотерапії, є кількість призначених препаратів. Її збільшення погіршує комплаєнс пацієнта, та навпаки (Sleight et al., 2006; Сіренко, Міхеєва, 2010). Зокрема, на даний час існують фіксовані комбінації антигіпертензивних засобів та статинів, що дозволяє зменшити кількість ліків, які приймає хворий.

Роксипер – сучасне та просте лікування АГ і гіперліпідемії, що являє собою комбінацію трьох сучасних молекул, як-от ІАПФ – периндоприлу терт-бутиламін, діуретик – індапамід та розувастатин. Фармакологічні характеристики даного препарату зумовлені властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов'язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду.

Розувастатин, периндоприл та індапамід у складі препарату представлені в різних дозуваннях (10/4/1,25; 10/8/2,5; 20/4/1,25; 20/8/2,5 відповідно). Це дозволяє індивідуалізувати лікування з огляду на домінуючі ризики / нагальні потреби пацієнта щодо антигіпертензивних компонентів або статину.

Отже, **Роксипер** впливає на два основні ФР – АГ та гіперліпідемію, тоді як проста схема лікування (1 таблетка один раз на добу) сприяє підвищенню комплаєнсу хворого та, відповідно, ефективності терапії.

Висновки

1. При антигіпертензивній терапії пріоритетними є зниження АТ та збільшення прихильності до лікування.
2. Некореговані ФР зумовлюють потребу в додаткових заходах із первинної профілактики.
3. Важлива роль у первинній профілактиці належить статинотерапії з досягненням цільового рівня ХС ЛПНЩ.
4. Можливість поєднання в одній лікарській формі двох антигіпертензивних препаратів та розувастатину є вельми привабливою.

Підготувала **Олександра Демецька**



Saxenda®

Ліраглутид ін'єкція

Інноваційна терапія
ожиріння, яка знижує масу тіла
у 9 з 10 людей^{1, 2, 4}



**9 з 10 пацієнтів досягли
достовірного зменшення маси тіла²**



У 1 з 3 пацієнтів зниження ваги більше 10%³



Утримання результату протягом 3 років^{1, 3}

Список літератури:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл. РП UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.21.
2. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. N Engl J Med 2015; 373:11-22. 3. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of Liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399-1409. 4. <https://www.novonordisk.com/about/who-we-are.html> доступно станом на 9.09.21

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу САКСЕНДА® (SAXENDA®)

Регистраційне посвідчення № UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021. Склад: діюча речовина: ліраглутид; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду – аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; одна попередньо заповнена шприц-ручка містить 18 мг ліраглутиду в 3 мл. **допоміжні речовини:** натрію гідрофосфат, дигідрат; пропіленгліколь; фенол; кислота хлористоводнева (для корекції pH); натрію гідроксид (для корекції pH); вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J02. **Показання.** Лікарський засіб Саксенда® застосовують для зменшення маси тіла як доповнення до дієти зі зниженою калорійністю та збільшеною фізичною активністю у дорослих пацієнтів з початковим індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м² (ожиріння) або від 27 до 30 кг/м² (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного суттєвого захворювання, пов'язаного з масою тіла, такого як дисліпемія (переддіабет або цукровий діабет 2 типу), гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Якщо через 12 тижнів після прийому добової дози 3,0 мг хворий не втратив щонайменше 5 % від початкової маси тіла, застосування лікарського засобу Саксенда® слід припинити. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Початкова доза становить 0,6 мг на добу. Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту дозу слід збільшувати щотижня на 0,6 мг до досягнення добової дози 3,0 мг. **Спосіб введення.** Лікарський засіб Саксенда® призначений тільки для підшкірного введення. Його не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат вводять підшкірно 1 раз на добу у будь-який час незалежно від живлення їжі. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були розлади травної системи (67,9 %). **Список побічних реакцій з боку імунної системи; порушення метаболізму і харчування; психічні розлади; з боку нервової системи; з боку серцево-судинної системи; з боку травної системи; з боку печінки та жовчних шляхів; з боку шкіри та підшкірних тканин; з боку нирок та сечовивідних шляхів; загальні розлади та реакції в місці ін'єкції; лабораторні дослідження. Термін придатності.** 30 місяців. Після першого застосування – 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2–8 °С), подалі від морозильної камери. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник/Виробник.** АТ Ново Нордиск. **Дата останнього перегляду.**

Інформацію подано скорочено. Будь ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Канадські рекомендації щодо ведення осіб з ожирінням та пов'язаними з ним ускладненнями

Ожиріння – поширене хронічне захворювання, що має прогресуючий і рецидивуючий перебіг. Воно чинить суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнтів, підвищує ризик довгострокових клінічних ускладнень, зокрема серцево-судинних (СС). Особи, які страждають на ожиріння, нерідко стикаються зі стигматизацією, що призводить до збільшення захворюваності та смертності незалежно від ваги та індексу маси тіла (ІМТ). Торік було розроблено канадські рекомендації на основі сучасних досягнень в епідеміології, патофізіології, діагностиці, профілактиці та лікуванні осіб з ожирінням, а також експертних суджень та досвіду хворих. При цьому акцент було зроблено на важливості поліпшення здоров'я та якості життя пацієнта, а не лише зниження ваги, а також зазначено важливість зниження ризиків, асоційованих з ожирінням. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

За останні три десятиліття поширеність ожиріння неухильно зростала у всьому світі. Дане захворювання стало серйозною проблемою охорони здоров'я у багатьох країнах, при цьому воно пов'язане з чималими витратами, а також негативно впливає на фізичне та психічне здоров'я.

У межах епідеміологічних досліджень ожиріння визначають шляхом обчислення індексу маси тіла (вага/зріст у квадраті), за допомогою якого можна стратифікувати пов'язані з ним ризики для здоров'я на популяційному рівні. Наявність ожиріння встановлюють як ІМТ >30 кг/м² та класифікують як ступені 1 (30–34,9), 2 (35–39,9) і 3 (≥ 40). Ожиріння спричинене складною взаємодією численних генетичних, метаболічних, поведінкових та факторів навколишнього середовища, причому останні вважаються безпосередньою причиною значного зростання поширеності цього захворювання.

Мозок відіграє центральну роль в енергетичному гомеостазі за рахунок регулювання споживання їжі та витрати енергії. В умовах енергетичного дисбалансу, коли споживання їжі перевищує витрати енергії, її надлишок перетворюється на жир і зберігається у жировій тканині. Терapia, спрямована на зміни цих нейрогормональних механізмів, здатна стати ефективним інструментом у довгостроковій перспективі.

Потенційні соматичні ускладнення, пов'язані з ожирінням:

- ЦД 2-го типу;
- захворювання жовчного міхура;
- неалкогольна жирова хвороба печінки;
- подагра.

Надлишкові, ектопічні жирові відкладення є джерелами адипоцитокінів та медіаторів запалення, які здатні впливати на метаболізм глюкози й жирів. Це призводить до зростання кардіометаболічного та онкологічного ризиків, а отже, зменшення тривалості життя на 6–14 років.

Терапевтичні кроки у межах надання медичної допомоги особам з ожирінням

На рисунку 1 наведені ключові положення ведення пацієнтів з ожирінням.

Крок 1: визнання ожиріння хронічним захворюванням та налагодження комунікації з пацієнтом

Фахівці у галузі охорони здоров'я мають розглядати ожиріння як хронічну хворобу, спричинену аномальним чи надмірним накопиченням жиру в організмі, що погіршує здоров'я, корелює з підвищеним ризиком передчасної захворюваності та смертності. Необхідно підвищувати обізнаність працівників медичних закладів про ожиріння, фактори ризику та пов'язані з ним проблеми для зменшення стигматизації, дискримінації та, відповідно, поліпшення догляду за хворими.

Не слід вважати, що всі пацієнти прагнуть лікуватися із приводу ожиріння. Спершу варто поговорити із хворим про його ставлення до ожиріння і на основі отриманої інформації вживати відповідних заходів, зокрема терапевтичних.

Крок 2: обстеження

Клініцисти мають пропагувати комплексний (холістичний) підхід до здоров'я з акцентом на нормалізації способу життя та встановленні основних причин підвищення ваги. Необхідно обстежити хворого на ожиріння за допомогою відповідних скринінгових та діагностичних методів для виявлення основних причин, ускладнень та бар'єрів на шляху терапії.

У клінічній практиці було запропоновано нові підходи до діагностики ожиріння. ІМТ не є точним показником для виявлення ускладнень, пов'язаних з ожирінням, хоча широко використовується для його оцінки та класифікації. Окружність талії (ОТ) незалежно асоційована зі зростанням серцево-судинного (СС) ризику, але все ж не є надійним предиктором вісцеральної жирової тканини на індивідуальній основі. Тож сукупне визначення ІМТ та ОТ у межах клінічної оцінки допомагає краще встановити фенотип ожиріння підвищеного ризику, особливо в осіб із нижчим ІМТ. У разі ІМТ поза межами норми (25–34,9 кг/м²) слід регулярно вимірювати ОТ для виявлення суб'єктиві із підвищеною імовірністю вісцерального ожиріння та ризиків для здоров'я загалом.

Основні причини розвитку ожиріння включають біологічні фактори, такі як генетика, епігенетика, нейрогормональні механізми, супутні хронічні захворювання, засотування ліків, що спричиняють ожиріння, соціальне середовище, індивідуальний життєвий досвід та психологічні фактори (тривожність, компульсивне переїдання, синдром дефіциту уваги й гіперактивності тощо). Спілкування, психотерапевтична робота з пацієнтами важливі для розуміння та виявлення/усунення ключових причин ожиріння, а також розробки персоналізованої терапії з довгостроковою перспективою взаємодії лікаря та хворого.

На додаток, детальний анамнез для виявлення основних причин ожиріння, відповідні фізичне обстеження та лабораторні дослідження необхідні для визначення когорти пацієнтів, яка отримає найбільшу користь від лікування. Елмонт-ську систему класифікації ожиріння (EOSS), яка враховує метаболічні, фізичні та психологічні параметри хворих, було розроблено для полегшення вибору оптимального лікування. У популяційних дослідженнях показано, що EOSS є кращим предиктором смертності від будь-яких причин порівняно з обчисленням лише ІМТ або ОТ.

Окрім того, рекомендовано вимірювати артеріальний тиск (АТ) на обох руках, рівень глюкози натще або глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та виконувати ліпідограму для визначення кардіометаболічного ризику. За потреби слід також визначити вміст аланінамінотрансферази для скринінгу на наявність неалкогольної жирової хвороби печінки.

Крок 3: обговорення варіантів лікування

Для дорослих осіб, які страждають на ожиріння, потрібно застосовувати індивідуальний план лікування з урахуванням основних причин ожиріння та запровадженням змін у поведінці (наприклад, харчуванні, фізичній активності). Аеробні вправи (30–60 хв) упорядковані тижнями можуть сприяти незначному зменшенню маси тіла, поліпшенню кардіометаболічних параметрів та підтриманню належної ваги після схуднення. Довгострокове дотримання режиму належного харчування з огляду на індивідуальні вподобання, потреби та цілі лікування є важливим елементом контролю здоров'я та ваги.

Лікувальне харчування є основою терапії всіх хронічних захворювань, включно з ожирінням. Дієтотерапію слід застосовувати у поєднанні з іншими втручаннями (психологічними, фармакологічними, хірургічними) відповідно до стану здоров'я чи маси тіла окремого пацієнта. Зниження ваги за рахунок модифікації способу життя, що лежить в основі всіх терапевтичних стратегій, може сприяти значному зменшенню супутніх патологій, асоційованих з ожирінням. Психологічні та поведінкові методики допомагають клініцистам переконати пацієнта ініціювати зміни способу життя, яких можна дотримуватися із плином часу. Якщо цього недостатньо для належної втрати маси тіла та поліпшення самопочуття пацієнтів, доцільно розглянути інтенсивніші стратегії, як-то фармакологічні та хірургічні втручання.

Крок 4: узгодження цілей терапії

Оскільки ожиріння є хронічним захворюванням, лікування у довгостроковій перспективі передбачає тісну співпрацю пацієнта та клініциста. Необхідно узгодити із хворим реалістичні очікування, оптимальну терапію та стійкі цілі щодо зміни поведінки й результатів для здоров'я загалом. Через хронічний перебіг хвороби лікування має бути довготривалим та включати індивідуальний план дій для кожного окремого пацієнта.

Крок 5: налагодження взаємодії між лікарем та пацієнтом

Слід вдосконалити навчання та інформування медичних працівників для підвищення їхньої освіченості з метою надання ефективної допомоги особам з ожирінням. Також необхідно виділяти більше ресурсів охорони здоров'я для покращення доступу хворих до дієвих поведінкових, фармакологічних та хірургічних варіантів терапії.

Рекомендації

Зменшення упередженості щодо ваги при лікуванні осіб з ожирінням

Медичні працівники мають оцінити власне ставлення до ожиріння, зокрема те, як це може вплинути на надання медичної допомоги (1a, A). Також потрібно враховувати, що внутрішня упередженість щодо ваги в осіб з ожирінням може впливати на їхню поведінку, здоров'я та результати терапії (2a, B). Слід уникати використання осудливих слів (1a, A), зображень (2b, B) та заходів (2a, B) під час роботи із хворими.

Епідеміологія ожиріння у дорослих

Клініцисти повинні розглядати ожиріння як хронічне захворювання, спричинене аномальним або надмірним накопиченням жиру в організмі, що погіршує здоров'я, з урахуванням підвищеного ризику передчасної захворюваності та смертності (2b, B). Розробка науково обґрунтованих стратегій на рівні системи охорони здоров'я та політики має бути спрямована на боротьбу з ожирінням у дорослих (2b, B). Доцільно проводити регулярний контроль осіб з ожирінням на національному та регіональному рівнях, включно зі самозвітанням (2b, B).

Скринінг

Фахівці у галузі охорони здоров'я, які беруть участь у скринінгу, обстеженні та лікуванні осіб, що страждають на ожиріння, мають обговорити із хворими їхню готовність розпочати лікування (4, D). На початковому етапі варто виміряти зріст, вагу та ІМТ у всіх дорослих пацієнтів (2a, B), а також ОТ у осіб з ІМТ 25–35 кг/м² (2b, B). При обстеженні хворих доцільно ретельно вивчити анамнез для виявлення першопричин збільшення маси тіла, а також ускладнень ожиріння та потенційних перешкод для лікування (4, D).

Рекомендовано вимірювати АТ на обох руках, рівень глюкози натще або глікований гемоглобін та ліпідний профіль для визначення кардіометаболічного ризику та, за потреби, вміст аланінамінотрансферази для виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки в осіб з ожирінням (3, D). На додачу, варто розглянути можливість використання EOSS для визначення ступеня ожиріння та прийняття клінічних рішень (4, D).

Важливість зауваження у щоденне життя пацієнтів та роль психічного здоров'я в лікуванні ожиріння

Лікарям рекомендовано регулярно запитувати осіб з ожирінням, чи мають вони труднощі з самообслуговуванням, наприклад купанням, одяганням, контролем кишечника та сечового міхура, доглядом за шкірою, ногами тощо (3, C). Також у пацієнтів слід оцінювати ризик падіння, оскільки це може впливати на їхню здатність та інтерес до фізичних навантажень (3, C).

Рекомендований регулярний контроль ваги, рівня глюкози та ліпідів у пацієнтів із психічними розладами та тих, хто приймає ліки, які можуть призвести до підвищення ваги (3, C). При виборі психотропних препаратів потрібно враховувати як їх ефективність, так і вплив на масу тіла (2a, B). Метформін та психотерапію, як-то когнітивно-поведінкову, слід розглядати для запобігання набору маси тіла в осіб із тяжкими психічними захворюваннями, які отримують антипсихотичні засоби із потенційним несприятливим впливом у вигляді підвищення ваги (1a, A). Лезексамфетамін та топірамат можна застосовувати додатково до психотерапії для зменшення патологічної харчової поведінки та маси тіла в осіб із зайвою вагою або ожирінням та розладом із приступами переїдання (1a, A).

Дієтотерапія

Рекомендації щодо харчування для дорослих мають бути персоналізовані з урахуванням цінностей, уподобань пацієнта та цілей лікування для запровадження безпечного, ефективного, адекватного дієтичного підходу з можливістю його тривалого дотримання (4, D). Індивідуальну дієтотерапію повинен призначати фахівець-дієтолог для нормалізації ваги, ОТ, контролю глікемії, досягнення цільового рівня ліпідів та АТ (1a, A). Дорослі з ожирінням, що мають предіабет або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, мають отримувати дієтотерапію для зменшення маси тіла й ОТ, а також поліпшення глікемічного контролю та АТ (2a, B).

У дорослих з ожирінням та предіабетом можна розглянути інтенсивні поведінкові заходи, спрямовані на зниження ваги на 5–7%, для поліпшення глікемічного контролю, нормалізації АТ та ліпідних показників крові, зменшення імовірності ЦД 2-го типу (1a, A), мікросудинних ускладнень (як-то ретинопатія, нефропатія, невропатія), а також смерті через СС-патології та з будь-яких причин (1a, B).

Початок на попередній стор.

Для дорослих з ожирінням та ЦД 2-го типу доцільно розглянути інтенсивні втручання у життя, направлені на зменшення маси тіла на 7-15%, з метою досягнення ремісії ЦД 2-го типу, зниження частоти нефропатії, обструктивного апное сну та депресії (1a, A). На додаток, рекомендоване застосування бездітного підходу для поліпшення якості життя хворих, психологічних результатів (загальне самопочуття, сприйняття образу тіла), зменшення СС-наслідків і когнітивних обмежень, нормалізації маси тіла та харчової поведінки, підвищення фізичної активності тощо (3, C).

Фізична активність

Аеробні вправи (30-60 хв на день від помірних до інтенсивних упродовж тижня) можна розглядати для дорослих, які прагнуть:

- незначно скинути вагу та схуднути (2a, B);
- зменшити абдомінальну та вісцеральну жирову тканину (1a, A), навіть без втрати ваги;
- підтримувати нормальну вагу після схуднення (2a, B);
- підвищити кардіореспіраторну витривалість та рухливість (2a, B).

Для дорослих із зайвою вагою або ожирінням тренування з обтяженням можуть сприяти підтриманню нормальної ваги або помірного збільшенню м'язової маси та рухливості (2a, B). При підвищенні інтенсивності вправ є нагода збільшити кардіореспіраторну витривалість та скоротити час, необхідний для досягнення переваг, що спостерігаються при аеробних тренуваннях середньої інтенсивності (2a, B).

Оптимальна фізична активність із/без втрати ваги може вплинути на низку кардіометаболічних факторів ризику в дорослих із надмірною вагою або ожирінням, включно з гіперліпемією та чутливістю до інсуліну (2b, B), високим АТ (1a, B) і дисліпідемією (2a, B). Окрім того, регулярні фізичні навантаження можуть покращити якість життя, пов'язану зі здоров'ям, настрої (зменшити депресію, тривогу) та ставлення до образу тіла у цій популяції пацієнтів (2b, B).

Психологічні та поведінкові втручання

Існують багатоконпонентні психологічні втручання, що поєднують модифікацію поведінки (встановлення цілей, самоконтроль, розв'язання проблем), когнітивну терапію та стратегії, ґрунтовані на нормалізації режиму харчування й фізичної активності. Вони повинні бути включені у плани з контролю схуднення, поліпшення здоров'я та якості життя (1a, A) для забезпечення прихильності до терапії, впевненості та внутрішньої мотивації пацієнта (1b, A).

Фахівці у галузі охорони здоров'я мають надавати довгострокову допомогу з постійним інформуванням осіб з ожирінням для підтримання впевненості у подоланні перешкод (самоефективність), внутрішньої мотивації (особисті глибокі причини для змін) та встановлення послідовних цілей. Вони повинні бути реалістичними й досяжними, допомагати самостійно контролювати поведінку та аналізувати невдачі шляхом адаптивного мислення (1a, A). Пацієнтам з ожирінням слід донести те, що успіх лікування пов'язаний із поліпшенням здоров'я, функціонування та якості життя завдяки встановленню досяжних поведінкових цілей, а не якомога більшою втратою ваги (1a, A).

Фармакотерапія

Ключові факти для медичних працівників

1. У Канаді разом зі здоровим способом життя для тривалої терапії ожиріння застосовують три лікарські засоби, як-то ліраглутид, комбінований препарат налтрексону/бупропіону* та орлістат. Встановлено, що всі ці медикаменти ефективніше за плацебо зменшують масу тіла впродовж щонайменше одного року.

2. Лікарські засоби, що не схвалено для фармакотерапії ожиріння, не мають для цього використовуватися.

3. Індивідуальна відповідь на медикаментозне лікування ожиріння є гетерогенною і відрізняється у різних пацієнтів. Щоб обрати найвідповідніший препарат, треба розглянути його механізм дії, безпеку, потенційні побічні ефекти / толерантність до нього, протипоказання, взаємодію з іншими засобами, спосіб застосування та вартість.

Рекомендації

Фармакотерапію для втрати маси тіла можна використовувати в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² та ускладненнями, пов'язаними з надлишком жиру в організмі. Медикаментозне лікування має поєднуватися з лікувальною дієтою, фізичною активністю та психологічними методами (ліраглутид 3,0 мг [2a, B], комбінація налтрексону/бупропіону [2a, B], орлістат [2a, B]).

Фармакотерапію можна використовувати, аби підтримувати втрату маси тіла (що досягають завдяки здоровому способу життя) та попереджати її набір (ліраглутид 3,0 мг або орлістат) [2a, B]. Для осіб, в яких є цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та ІМТ ≥ 27 кг/м², медикаментозне лікування можна



Рис. 1. Ключові положення ведення пацієнтів з ожирінням

використовувати у поєднанні зі здоровим способом життя для втрати маси тіла та поліпшення глікемічного контролю (ліраглутид 3,0 мг [1a, A], комбінація налтрексону/бупропіону [2a, B], орлістат [2a, B]).

Медикаментозне лікування разом зі здоровим способом життя рекомендоване особам із предіабетом та надлишковою масою тіла чи ожирінням (ІМТ ≥ 27 кг/м²), щоб загальмувати розвиток або попередити ЦД 2-го типу (ліраглутид 3,0 мг [2a, B], орлістат [2a, B]).

Не слід використовувати безрецептурні препарати, якщо їх не ухвалено для контролю маси тіла (4, D, консенсус). Для осіб, які мають надлишкову масу тіла або ожиріння та потребують фармакотерапії у зв'язку з іншими патологічними станами, запропоновано обирати лікарські засоби, що не асоційовані з набором ваги (4, D, консенсус).

Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням наведено на рисунку 2.

Аналіз використання фармакотерапії при ожирінні

Існує кілька чинників, які треба розглянути для вибору належної фармакотерапії для пацієнтів із надлишковою масою тіла або ожирінням. Етіологія ожиріння є складною та гетерогенною. Необхідно розпізнавати та, за можливості, корегувати такі складові чинники, як психосоціальні, емоційні та генетичні. Механізм дії, побічні ефекти, безпеку й толерантність до кожного препарату треба розглядати в контексті супутніх хвороб і тих засобів, які вже приймає кожний окремих пацієнт. Із хворими слід обговорювати вартість медикаментів,

шлях їх введення (пероральний або підшкірний) і кратність приймання, оскільки все це – бар'єри у прихильності до лікування. Важливо оцінити засоби, які пацієнт вже застосовує, адже вони можуть спричиняти набір ваги. У деяких випадках доцільно обговорити приймання інших медикаментів.

Якщо клінічно значущої втрати маси тіла досягти за допомогою фармакотерапії не вдалося, необхідно розглянути інші чинники, котрі можуть бути причиною неефективності лікування. До них належать неадекватні дози, низька прихильність до терапії, бар'єри на шляху до змін у способі життя, а також психосоціальні й медичні фактори. Також треба усвідомлювати, що відповідь на лікування будь-яким медикаментом характеризується значною гетерогенністю. Якщо клінічно значущої ефективності терапії (впродовж трьох місяців використання повних доз / тиж, до яких пацієнт максимально толерантний) досягти не вдалося, і при цьому немає явних причин неефективності лікування, необхідно розглянути інші засоби або підхід для корекції ожиріння.

На сьогодні неможливо передбачити, який саме засіб буде найефективнішим у конкретного пацієнта. Проте наразі відбувається еволюція точної медицини, складовими якої є гормональне та генетичне профілювання. Тому в майбутньому, ймовірно, стане можливим робити такий прогноз.

Регуляторні органи рекомендують припинити медикаментозне лікування ожиріння, якщо впродовж трьох місяців приймання терапевтичної дози не вдалося втратити $\geq 5\%$ маси тіла. Однак фармакотерапію також призначають, щоб підтримати втрату ваги, якої було досягнуто завдяки попереднім змінам у способі життя або перебуванню на дуже малокалорійній дієті.

Лікарські засоби проти ожиріння є частинною довготривалою терапією. Клінічні випробування цих медикаментів однозначно демонструють, що після припинення терапії маса тіла збільшується.

Не рекомендовано починати фармакотерапію ожиріння у вагітних, жінок, які годують грудьми, та тих, хто намагається завагітніти. Немає даних, що дозволяють інформувати стосовно часу, коли треба припинити медикаментозне лікування ожиріння перед зачаттям.

Механізми дії та ефективність препаратів

Орлістат. Препарат є напівсинтетичним похідним ліпастину та потужним селективним інгібітором панкреатичної ліпази. Отже, він пригнічує перехід харчових тригліцеридів (ТГ) до вільних жирних кислот, які здатні всмоктуватися. Як наслідок, близько 30% вживаних ТГ екскретується, переважно з калом, що спричиняє дефіцит калорій. Наразі орлістат – єдиний засіб для терапії ожиріння, який не має спрямованого специфічного впливу на апетит або механізми насичення. Препарат був ухвалений для терапії ожиріння в Канаді 1999 р. (таблиця).

* В Україні даний препарат відсутній.

Міністерство охорони здоров'я Канади ухвалило орлістат як засіб для зменшення маси тіла або зниження ризику її набору після попередньої втрати у пацієнтів з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ або $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ за наявності супутніх захворювань (наприклад, АГ, ЦД 2-го типу, дисліпідемії, надмірної кількості висцерального жиру). Ухвалена доза становить 120 мг тричі на добу з їжею або впродовж 1 год після неї.

Згідно з результатами систематичного огляду і метааналізу рандомізованих контрольованих випробувань ефективності орлістату (120 мг три рази на добу), середня втрата маси тіла (за врахуванням ефекту плацебо) складала 2,9% через один рік терапії. Крім того, 54 і 26% пацієнтів на орлістаті досягли втрати маси тіла ≥ 5 та $\geq 10\%$ відповідно порівняно з 33 і 14% осіб у групі плацебо. Показано, що орлістат ефективно підтримує масу тіла після її втрати на дуже низькокалорійній дієті впродовж восьми тижнів. У групі орлістату набір ваги був нижчим, ніж на тлі плацебо через три роки спостереження (4,6 кг vs 7,0 кг).

Лікування орлістатом асоційоване зі значними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема жировими плямами на спідній білизні, жирними випорожненнями, флатуленцією з виділенням калу, збільшеною дефекацією та імперативними позивами до неї. Ці несприятливі явища можуть спокуняти пацієнтів, які не бажають обмежувати харчові жири, до припинення терапії. Довготривалий аналіз терапії ожиріння в Канаді показав, що впродовж 6 місяців, 1 та 2 років орлістат приймали 18, 6 і 2% осіб відповідно.

Також орлістат впливає на всмоктування жиророзчинних вітамінів (A, D, E, K). Пацієнтів треба інформувати про це й рекомендувати приймати мультивітаміни щонайменше за 2 год до або після приймання орлістату.

Орлістат протипоказаний хворим із хронічним синдромом мальабсорбції або холестазом. У деяких пацієнтів на тлі препарату підвищується рівень оксалатів у сечі. Зафіксовано випадки оксалатної нефропатії з нирковою недостатністю. Також були рідкісні повідомлення про тяжке ураження печінки або гостру печінкову недостатність.

Орлістат впливає на абсорбцію вітаміну К. Тож якщо пацієнт приймає пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно моніторувати міжнародне нормалізоване відношення. Орлістат порушує всмоктування левотироксину та/або солі йоду. У хворих, які застосовують левотироксин, слід моніторувати функцію щитоподібної залози. На додаток, спостерігалася зниження плазмового рівня циклоспорину в разі одночасної терапії орлістатом. Отже, у таких пацієнтів необхідно частіше перевіряти вміст циклоспорину. Орлістат змінює абсорбцію антикоагулянтів. Це пояснює, чому хворим, які приймають такі препарати, слід бути під наглядом, аби встановити, чи змінюється у них частота та/або тяжкість судом.

Зафіксовано вкрай невеликий ефект орлістату на втрату маси порівняно із плацебо. Також шлунково-кишкові побічні дії обмежують його призначення при ожирінні.

Ліраглутид. Це препарат для щоденного підшкірного введення, що є аналогом глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) людини й діє на центральні проопіомеланокортинові (ПОМС)/CART нейрони. Засіб прискорює відчуття насичення, робить його тривалішим і пригнічує голод. Крім того, ліраглутид транзиторно гальмує спорожнення шлунка.

Ліраглутид стимулює вивільнення інсуліну та пригнічує глюкагон, коли підвищується глюкоза. Препарат було ухвалено в Канаді для терапії ЦД 2-го типу в добовій дозі 1,2 або 1,8 мг. Майже максимальний терапевтичний ефект (зниження HbA_{1c}) досягається за дози 1,8 мг. У 2015 р. ліраглутид ухвалено в Канаді для тривалого лікування ожиріння незалежно від наявності супутнього ЦД 2-го типу в добовій дозі 3,0 мг. Рекомендованою початковою дозою ліраглутиду є 0,6 мг/добу із наступним титруванням по 0,6 мг щотижнево до досягнення цільової дози 3,0 мг/добу.

Згідно з результатами досліджень, в осіб із нормоглікемією або предіабетом застосування ліраглутиду в дозі 3,0 мг впродовж одного року на тлі змін у способі життя зумовлювало втрату маси тіла на 8%. У групі плацебо (лише зміни способу життя) зниження ваги становило 2,6%. Якщо навести ці результати у вигляді категорійних даних, через один рік терапії 63,2% осіб, що приймали ліраглутид, втратили $\geq 5\%$ маси тіла, тоді як у групі плацебо таких пацієнтів виявилось 27,1%. Зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ було зареєстроване в 33,1 та 10,6% осіб відповідно. Пацієнтів із предіабетом очікували через три роки. Стієка втрата ваги у групах ліраглутиду та плацебо складала 6,1 і 1,9% відповідно.

Якщо на низькокалорійній дієті втрата маси тіла становила 6%, призначення ліраглутиду в дозі 3,0 мг (із консультаціями щодо здорового способу життя) забезпечило додаткове зниження ваги на 6,2% наприкінці першого року лікування (порівняно з 0,2% у групі плацебо, де застосовували лише постійну консультацію зі здорової харчової поведінки). Пацієнтів, здатних підтримувати початкову втрату $\geq 5\%$ маси тіла, у групі ліраглутиду було більше (81,4%), ніж серед тих, хто отримував лише плацебо (48,9%). Осіб, в яких набір ваги становив $\geq 5\%$ маси тіла, на ліраглутиді виявилось менше (1,9%), ніж при застосуванні плацебо (17,5%).

Найпоширенішим побічним ефектом ліраглутиду є нудота внаслідок транзиторного гальмування шлункового спорожнення. Пацієнтів також турбують закріп, діарея, серцебиття й бльовання. Повільніше титрування дози допомагає зменшити несприятливі реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Ліраглутид порівняно із плацебо підвищує ризик розвитку жовчних конкрементів на 1,4%.

Також ліраглутид при зіставленні з плацебо незначно підвищує ймовірність панкреатиту. Більшість таких випадків асоційована з жовчнокам'яною хворобою. Ліраглутид протипоказаний пацієнтам із власним або родинним анамнезом медулярного раку щитоподібної залози або особистим анамнезом множинних ендокринних неоплазій 2-го типу. Це пояснюється тим, що на гризунах був продемонстрований

підвищений ризик медулярного раку щитоподібної залози на тлі застосування даної молекули. У дослідженнях за участю людей ліраглутид не спричиняв розвитку даної патології. Ліраглутид гальмує спорожнення шлунка, що порушує всмоктування пероральних медикаментів, які приймає пацієнт.

Вплив фармакотерапії на стан здоров'я

Профілактика ЦД 2-го типу. ЦД 2-го типу є частим ускладненням ожиріння, а профілактика ЦД – важлива мета тривалої терапії ожиріння. Особа із предіабетом має високий ризик розвитку ЦД 2-го типу. Впродовж 3-5 років він виникає приблизно в 25% пацієнтів із підвищеною глікемією натщесерце або порушеною толерантністю до глюкози. За наявності предіабету втрата 1 кг маси тіла асоційована зі зниженням відносного ризику ЦД 2-го типу на 16%.

Фармакотерапія ожиріння здатна попереджати або гальмувати розвиток ЦД 2-го типу. Вплив орлістату на профілактику ЦД вивчали у клінічному випробуванні, де взяли участь 3305 осіб з ожирінням та нормальною (79%) або порушеною (21%) толерантністю до глюкози. Пацієнтів рандомізували на дві групи. В обох учасники змінювали спосіб життя, а далі в одній із них додавали орлістат, тоді як в іншій – плацебо. Через чотири роки лікування кумулятивна частота ЦД становила 6,2% у групі орлістату та 9% – плацебо, тобто ризик прогресування до ЦД зменшувався на 37,3%. Порівняно із нормоглікемією, за порушеної толерантності до глюкози пацієнти отримували від орлістату більше користі з точки зору його здатності знижувати частоту прогресування до ЦД. Вторинний аналіз показав, що первинна причина ефективнішої профілактики ЦД полягає у більшій втраті маси тіла.

Ліраглутид у дозі 3,0 мг виявився ефективним для попередження та гальмування розвитку ЦД 2-го типу в осіб із предіабетом. До клінічного випробування SCALE Obesity and Prediabetes було залучено 2254 пацієнтів, які приймали ліраглутид ($n=1505$) або плацебо ($n=749$) додатково до змін у способі життя. Впродовж 3-річного лікування 3,0 мг ліраглутиду порівняно із плацебо час до розвитку ЦД 2-го типу був у 2,7 рази довшим, а ризик знижувався на 79%. Такий позитивний вплив, найімовірніше, був зумовлений поєднанням антигіперглікемічного ефекту ліраглутиду з опосередкованою ним втратою маси тіла.

ЦД 2-го типу. При ожирінні порівняно з його відсутністю за ЦД 2-го типу контроль глікемії, АТ і ліпідного профілю є гіршим, а застосування ліпідознижувальних та антигіпертензивних засобів – частішим.

Розглядаючи вплив протидіабетичної терапії на масу тіла слід в контексті вибору препарату, який забезпечує найліпший контроль глікемії. Агоністи рецепторів ГПП-1 та інгібітори котранспортера натрію/глюкози, крім поліпшення глікемічного контролю, також зумовлюють втрату ваги. Метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4 та акарбоза на масу тіла зазвичай не впливають. Інсулін, стимулюючи його вивільнення та тазолідиндіони спричиняють набір ваги. Фармакотерапія ожиріння поліпшує контроль ЦД і може бути корисною для зменшення маси тіла.

Встановлено, що орлістат покращує глікемічний контроль за ЦД 2-го типу. До метааналізу було включено дані 2550 осіб із ЦД 2-го типу та ожирінням. Пацієнтів рандомізували на групи орлістату (120 мг тричі на добу) та плацебо. Було показано, що орлістат у середньому статистично значуще зменшував глікемію натщесерце та HbA_{1c} ніж плацебо (1,39 vs 0,47 ммоль/л та 0,74 vs 0,31% відповідно). На тлі застосування орлістату втрата маси тіла становила 3,8 кг порівняно із 1,4 кг у групі плацебо. Первинною причиною поліпшення глікемічного контролю на тлі використання орлістату було зниження ваги, хоча препарат також мав позитивні метаболічні ефекти, що не залежали від впливу на масу тіла. Серед пацієнтів із мінімальною втратою ваги (1% від вихідного показника) орлістат статистично більш значущо знижував глікемію натщесерце (0,83 vs 0,02% ммоль/л) та HbA_{1c} (0,29 vs 0,14%).

У клінічному випробуванні SCALE ліраглутид у дозі 3,0 мг порівнювали з ліраглутидом по 1,8 мг та плацебо як доповнення до зміни способу життя в осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу. Через один рік на тлі застосування 3,0 мг ліраглутиду маса тіла зменшувалася на 6% ($n=423$) порівняно із 4,7% на ліраглутиді в дозі 1,8 мг ($n=211$) та 2% – плацебо ($n=212$). Клінічно значущої втрати ваги на $\geq 5\%$ досягли 54,3% пацієнтів на ліраглутиді в дозі 3,0 мг, 40,4% на ліраглутиді по 1,8 мг та 21,4% – плацебо. Зменшення маси тіла на $\geq 10\%$ відбулося у 25,2% осіб при використанні 3,0 мг ліраглутиду, 15,9% – 1,8 мг ліраглутиду та 6,7% – плацебо (лише модифікація способу життя). Ліраглутид у дозі 3,0 мг знижував рівень HbA_{1c} на 1,3% порівняно з 1,1 та 0,3% на ліраглутиді по 1,8 мг і плацебо відповідно. Крім того, ліраглутид у дозах 3,0 та 1,8 мг зменшував сумарне використання пероральних антигіперглікемічних засобів при зіставленні з плацебо.

Інші чинники СС-ризiku. Втрата маси тіла, якої досягають завдяки фармакотерапії, може сприяти не лише контролю глікемії, але й корекції чинників СС-ризiku. У метааналізі продемонстровано, що орлістат помірно поліпшував ліпідний профіль та злегка знижував АТ (таблиця).

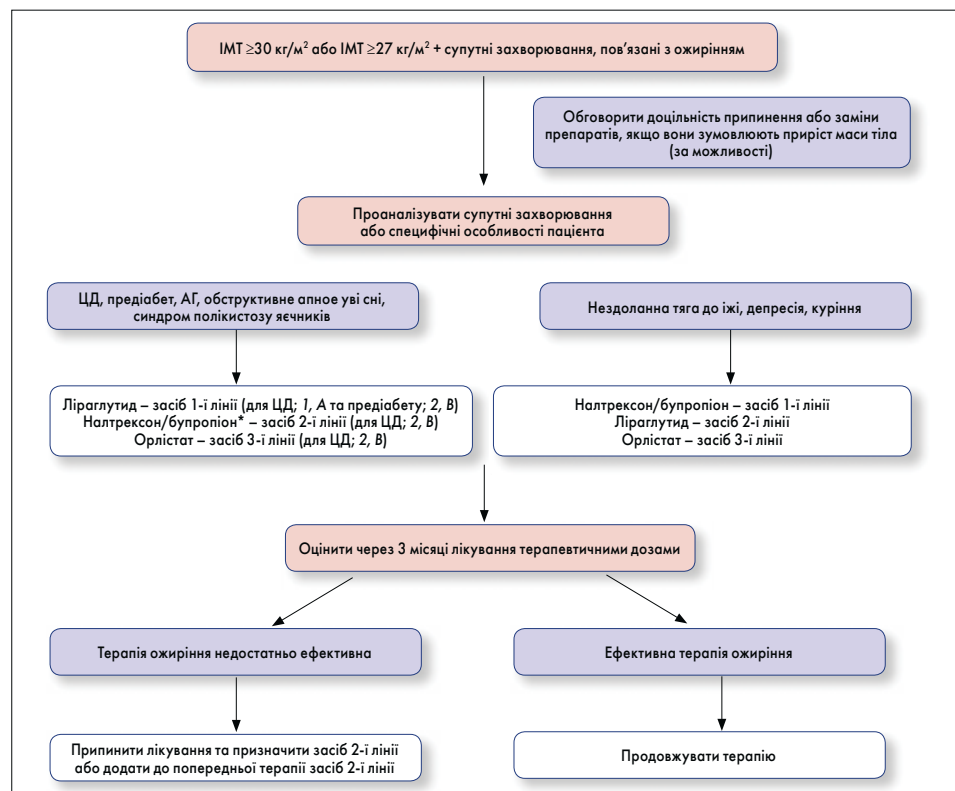


Рис. 2. Алгоритм вибору фармакотерапії в осіб з ожирінням

Примітка: * В Україні даний препарат відсутній.

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 41

Ліраглутид порівняно із плацебо знижував систолічний АТ на 2,8 мм рт. ст., а також помірно корегував ліпідні показники. Серед осіб з ожирінням і предіабетом (період спостереження – три роки) частота серцевого ритму зростала на 2 уд./хв щорічно. Налтрексон/бупропіон помірно поліпшував параметри ліпідного профілю. Цей препарат зменшував позитивний ефект втрати маси тіла на АТ, імовірно, внаслідок того, що інгібує зворотне захоплення норадреналіну. Налтрексон/бупропіон протипоказаний пацієнтам із неконтрольованою АГ, а в осіб з контрольованою АГ має призначатися з обережністю.

Не існує регуляторних вимог, щоб оцінювати СС-безпеку засобів для фармакотерапії ожиріння у клінічних випробуваннях із реєстрацією кардіоваскулярних кінцевих точок. Однак такі дослідження можуть бути затребуваними регуляторними органами, особливо за виникнення будь-якого сумніву щодо несприятливого впливу на той чи інший чинник СС-ризiku.

Встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу ліраглутид у дозах 1,2–1,8 мг знижує частоту СС-подій і летальних випадків. Ці дані були прийняті Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) як достатній доказ СС-безпеки ліраглутиду в дозі 3,0 мг в осіб з ожирінням без ЦД 2-го типу.

Отже, дотепер немає рандомізованих клінічних випробувань лікарських засобів для терапії ожиріння, в яких було б продемонстроване зниження частоти СС-подій або летальних випадків в осіб без ЦД.

Інші супутні хвороби, пов'язані з ожирінням. Втрата маси тіла поліпшує перебіг супутніх хвороб, асоційованих з ожирінням, зокрема стеатозу печінки, синдрому полікістозу яєчників (СПКЯ), обструктивного апное сну та остеоартриту.

У невеликому дослідженні 41 особу з ІМТ >27 кг/м², в яких неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ) верифікувався за допомогою біопсії, розподілили на дві групи. В обох пацієнти отримували дієту з калорійністю 1400 ккал/добу та вітамін Е (800 МО/добу). Проте в одній групі впроваджені 36 тижнів призначали орлістат, а в іншій – плацебо. На тлі терапії групи не відрізнялися за позитивною динамікою печінкових ферментів та індексом активності хвороби. Також не спостерігалося значущих відмінностей за зменшенням маси тіла (на 8,3% при застосуванні орлістату та 6% – плацебо). Орлістат не збільшував втрату ваги, не поліпшував печінкових ферментів і гістопатологічних змін, не знижував інсулінорезистентності. Особи зі значнішою втратою маси тіла характеризувалися кращою динамікою індексу активності НАСГ як у групі орлістату, так і плацебо.

У невеликому випробуванні (n=52) терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг/добу сприяла повному зворотному розвитку НАСГ у 39% хворих порівняно із 9% у групі плацебо. Ці висновки базувалися на результатах біопсії печінки, яку виконували через 48 тижнів лікування. Отриманий позитивний результат можна пояснити комбінованою дією втрати маси тіла з безпосереднім позитивним впливом на печінку.

У невеликому дослідженні, що включало жінок із СПКЯ, терапія ліраглутидом у дозі 1,8 мг упродовж 26 тижнів сприяла «чистій» втраті маси тіла на 5,2 кг, зменшенню вмісту печінкового та вісцерального жиру та зворотному розвитку СПКЯ. У пацієток не оцінювали частоту менструацій, фертильність або прояви гірсутизму.

Немає досліджень належної якості, в яких би вивчали орлістат або налтрексон/бупропіон при СПКЯ.

Ліраглутид – єдиний засіб для фармакологічної терапії ожиріння, вплив якого на перебіг обструктивного апное сну оцінено у спеціальному дослідженні. У пацієнтів із помірно або тяжким обструктивним апное уві сні, що були не здатні чи не бажали користуватися СРАР-пристроєм, ліраглутид у дозі 3,0 мг на тлі змін способу життя значуще зменшував кількість подій апное/гіпноное (-1,2 події/год vs -6,1 події/год на тлі здорового способу життя без призначення засобу).

Вплив фармакотерапії ожиріння на перебіг остеоартриту належним чином ще не вивчено.

Психічне здоров'я та якість життя пацієнтів

При виборі фармакотерапії психічних розладів (наприклад, депресії або психозу) необхідно враховувати вплив засобу на масу тіла. Це стосується також тих препаратів, які призначають при розладах харчової поведінки або синдромі гіперактивності й дефіциту уваги.

Зв'язок між психічним здоров'ям та ожирінням є складним. Проте у більшості досліджень встановлено, що успішні терапії ожиріння асоційовані із покращанням показників психічного здоров'я. У деяких, але не всіх клінічних випробуваннях показано, що втрата маси корелює з поліпшенням якості життя пацієнтів. Оскільки більшість засобів для терапії ожиріння діє на мозок, важливо дослідити їх вплив на психічне здоров'я та впевнитися у безпеці.

Було продемонстровано, що ліраглутид у дозі 3,0 мг покращує пов'язану зі здоров'ям якість життя в осіб з ожирінням і предіабетом, а також асоційовану з масою тіла якість життя у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Також встановлено нейропсихіатричну безпеку цього засобу.

Таблиця. Фармакотерапія ожиріння

Характеристика	Орлістат	Ліраглутид	Налтрексон/бупропіон*
Шлях введення	Пероральний	Підшкірний	Пероральний
Доза / частота призначення	120 мг 3 р/добу	3,0 мг/добу	16/180 мг 2 р/добу
Відносна (%) втрата маси тіла через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-2,9%	-5,4%	-4,8%
Втрата маси тіла на тлі тривалішого лікування порівняно із плацебо	-2,8 кг через 4 роки	-4,2% через 3 роки	Не досліджено
% пацієнтів, які втратили ≥5% маси тіла через 1 рік лікування	54% (vs 33% у групі плацебо)	63,2% (vs 27,1% у групі плацебо)	48% (vs 16% у групі плацебо)
% пацієнтів, які втратили ≥10% маси тіла через 1 рік лікування	26% (vs 14% у групі плацебо)	33,1% (vs 10,6% у групі плацебо)	25% (vs 7% у групі плацебо)
Вплив на здатність підтримувати попередню втрачену масу тіла	На 2,4 кг менший набір маси тіла порівняно із плацебо через 3 роки терапії	-6% додаткової втрати маси тіла через 1 рік терапії порівняно із плацебо	Не досліджено
Вплив на предіабет	Зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 37,3% через 4 роки терапії	Зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу на 79% через 3 роки терапії	Не досліджено
Вплив на АТ через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-1,9 мм рт. ст. (систолічний АТ) -1,5 мм рт. ст. (діастолічний АТ)	-2,8 мм рт. ст. (систолічний АТ) -0,9 мм рт. ст. (діастолічний АТ)	+1,8 мм рт. ст. (систолічний АТ) +0,9 мм рт. ст. (діастолічний АТ)
Вплив на ліпідний профіль через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-0,27 ммоль/л (загальний ХС) -0,21 ммоль/л (ХС ЛПНЩ) -0,02 ммоль/л (ХС ЛПВЩ) -0,00 ммоль/л (ТГ)	-2,3% (загальний ХС) -2,4% (ХС ЛПНЩ) +1,9% (ХС ЛПВЩ) -3,9% (ХС неЛПВЩ) -9,3% (ТГ)	-1,5% (ХС ЛПНЩ) +7,2% (ХС ЛПВЩ) -9,6% (ТГ)
Вплив на ЧСР через 1 рік лікування порівняно із плацебо	Змін немає	+2,4 уд./хв	+1,1 уд./хв
Вплив на HbA _{1c} у хворих на ЦД через 1 рік лікування порівняно із плацебо	-0,4%	-1,0%	-0,5%
Вплив на перебіг неалкогольного стеатогепатозу	Поліпшення немає	Поліпшення	Не досліджено
Вплив на перебіг синдрому полікістозу яєчників	Не досліджено	Втрата маси тіла на 5,2 кг через 6 місяців лікування порівняно із плацебо; дані щодо впливу на регулярність менструального циклу немає	Не досліджено
Вплив на перебіг остеоартриту	Не досліджено	Не досліджено	Не досліджено
Вплив на перебіг обструктивного апное уві сні	Не досліджено	Зменшення епізодів апное/гіпноное на 6/год	Не досліджено
Протипоказання	Холестаз, синдром хронічної мальабсорбції, вагітність	Панкреатит в анамнезі, медулярний рак щитоподібної залози у минулому або в родинному анамнезі, синдром множинної ендокринної неоплазії 2-го типу в минулому, вагітність	Неконтрольована АГ, приймання опіоїдів, судоми у минулому або наявність чинників ризику судом, раптова відмова від алкоголю, супутнє застосування ІМАО, тяжке ураження печінки, кінцево-стодія ниркової недостатності, вагітність
Часті побічні ефекти	М'які, жирні випорожнення, метеоризм	Нудота, закреп, діарея, блювання	Нудота, закреп, головний біль, сухий ріт, запаморочення, діарея
Рідкісні побічні ефекти	Печінкова недостатність, нефролітаз, гостре ниркове ураження	Панкреатит, холелітаз	Судоми, погіршення депресії
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Жиророзчинні вітаміни, левотирозин, циклоспорин, пероральні антикоагулянти, протисудомні	Може змінювати всмоктування медикаментів внаслідок того, що гальмує спорожнення шлунка	Так (див. текст розділу)

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія; ЛПНЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; неЛПНЩ – ліпопротеїни всіх типів, окрім ліпопротеїнів високої щільності; ЧСР – частота серцевого ритму. * В Україні даний препарат відсутній. Адаптовано за S.D. Pedersen et al., 2020.

Біаріатрична хірургія

У кандидатів для проведення біаріатрії слід провести комплексне клінічне обстеження та оцінку харчування з коригуванням дефіциту поживних речовин (4, D). Відмова від куріння до процедури може мінімізувати перитоніальні ускладнення (2a, B). Біаріатричну хірургію варто розглядати для осіб з ІМТ ≥40 кг/м² або з ІМТ ≥35 кг/м² та наявністю принаймні одного захворювання, пов'язаного з ожирінням (4, D; консенсусний висновок), з метою:

- зменшення загальної смертності (2b, B);
- ефективнішого довготривалого зниження ваги порівняно з лише медикаментозним лікуванням (1a, A);
- контролю та ремісії ЦД 2-го типу в поєднанні з оптимальною фармакотерапією (2a, B);
- значного поліпшення якості життя (3, C);

Довідка «ЗУ»

САКСЕНДА® (ліраглутид) – єдиний в Україні аналог глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), схвалений для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих пацієнтів із початковим ІМТ більш як 30 кг/м² (ожиріння) або 27–30 кг/м² (надмірна вага) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, як-от предіабет або ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну (відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу **САКСЕНДА®** (ліраглутид), розчин для ін'єкцій, 6 мг/мл; р/п UA/18651/01/01, Наказ МОЗ України від 23.03.2021 № 548). Препарат рекомендований для лікування ожиріння згідно з канадськими практичними клінічними рекомендаціями 2020 р.

- тривалої ремісії більшості захворювань, пов'язаних з ожирінням, зокрема дисліпідемії, гіпертонії, стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту (3, C).

Проведення біаріатрії слід розглядати у пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2-го типу та ожирінням І ступеня (ІМТ 30–35 кг/м²) незважаючи на оптимальну фармакотерапію. Крім того, така процедура може бути корисною для зниження ваги та/або для контролю захворювань, асоційованих з ожирінням, в осіб із ожирінням І ступеня, у котрих оптимальне медикаментозне лікування та контроль поведінки виявилися недостатньо ефективними.

Висновки

Таким чином, ожиріння – складне й гетерогенне хронічне захворювання, асоційоване з підвищеним ризиком передчасної захворюваності та смертності серед хворих. Воно має різні прояви, потребує індивідуального лікування та тривалої підтримки. Ведення пацієнтів з ожирінням має базуватися на науково-обґрунтованих принципах лікування хронічних захворювань, життєвому досвіді хворих та виходити за межі спрощених підходів «менше їсти, більше рухатися» тощо.

Для осіб з ожирінням необхідно забезпечити доступ до інформації та відповідних заходів, як-от лікувальне харчування, фізична активність, психологічні методики, фармакотерапія та хірургічне втручання, з метою поліпшення клінічних результатів та якості життя пацієнтів.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа, включно зі списком літератури, читайте на сайті www.obesitycanada.ca

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Мілдронат® — наднозологічний препарат для коморбідних пацієнтів

Проблема мультиморбідності й коморбідності набуває все більшої актуальності, що підтверджується зростанням числа пацієнтів із ≥5 супутніми хворобами за 10-річний період на 16%. Коморбідні патології часто спостерігаються серед осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), зокрема у представників молодших вікових груп. Ведення коморбідних пацієнтів передбачає високу частоту призначення комбінованого лікування для досягнення цільових показників за кожним із наявних захворювань, що зумовлює необхідність одночасного застосування значної кількості препаратів. Для розв'язання проблеми поліпрагмації одним із перспективних напрямів може стати так звана наднозологічна фармакотерапія.

Наднотологічна терапія

В основі загальних патогенетичних механізмів розвитку коморбідних захворювань лежать універсальні «мережеві» механізми, що взаємодіють на геномному та молекулярному рівнях через різні метаболічні процеси. Сукупність мереж утворює вузли взаємодії (hub), на які можна впливати через рецептори, фактори запалення й гуморальні механізми, що вирішують одразу декілька терапевтичних завдань.

Для багатьох патологічних станів об'єднаною ланкою є порушення балансу між процесами окислювального стресу та активністю антиоксидантів. Надмірне утворення вільних радикалів являє собою універсальний механізм пошкодження клітин і тканин при будь-яких патологічних процесах, що спричинені тканинною ішемією та призводять до апоптозу. Тому цілком логічним є припущення, що ліки, які чинять антиоксидантний, антигіпоксантичний та цитопротекторний ефекти, можуть розглядатися як кандидати для «вузлової», або наднозологічної фармакотерапії (Недогода, 2020). Одним із таких препаратів є Мілдронат® (мельдоній), що відноситься до класу парціальних інгібіторів β-окислення жирних кислот.

Комплексна дія препарату

Мельдоній є попередником карнітину, структурним аналогом гамма-бутиробутану, в якого один атом вуглецю замінений атомом азоту. Зворотньо інгібуючи гамма-бутиробутангідроксилазу, він знижує біосинтез карнітину, перешкоджає транспортуванню довголанцюгових жирних кислот через оболонку клітин та накопиченню у клітинах активованих форм неокиснених жирних кислот, що у кінцевому підсумку приводить до попередження uszkodження клітинних мембран.

При зменшенні концентрації карнітину в умовах ішемії затримується β-окислення жирних кислот та оптимізується споживання кисню у клітинах, стимулюється окислення глюкози й відновлюється транспортування аденозинтрифосфату (АТФ) від місць його біосинтезу (мітохондрії) до споживання (цитозоль). У такий спосіб клітини забезпечуються поживними речовинами та киснем, до того ж оптимізується їх споживання.

Своєю чергою при збільшенні біосинтезу попередника карнітину, тобто гамма-бутиробутану, активується N-синтетаза, через що покращується реологічні властивості крові та зменшується периферичний опір судин. При зменшенні концентрації мельдонію біосинтез карнітину знову посилюється, у клітинах поступово збільшується кількість жирних кислот. Вважається, що в основі ефективності дії мельдонію лежить підвищення толерантності до клітинного навантаження (при зміні кількості жирних кислот). Також він відновлює енергозабезпечення нейронів і стимулює процеси нейромодулювання (Шшикова та співавт., 2018).

Препарат Мілдронат® застосовують у комплексній терапії підгострих і хронічних порушень кровопостачання мозку (після інсульту, при цереброваскулярній недостатності), ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (ХСН) та дисгормональної кардіоміопатії, а також при зниженій працездатності, фізичних і психоемоційних перевантаженнях тощо.

Система метаболічна та антиішемічна дії Мілдронату дозволяє використовувати його замість кількох інших препаратів, що виконують лише частину його функцій.

Комплексна дія препарату Мілдронат® зумовлена тим, що він діє як (Шшикова та співавт., 2018):

- антигіпоксикант — сприяє поліпшенню утилізації організмом кисню і зниженню потреби в ньому органів і тканин, сумарно підвищує стійкість до гіпоксії;
- антиоксидант — зменшує інтенсивність перекисного окислення ліпідів і підвищує активність ендогенних антиоксидантів через нівелювання наслідків окисного стресу;
- цитопротектор — перебуває енергетичний метаболізм, підвищує його ефективність, зменшує утворення вільних радикалів шляхом блокування окислення жирних кислот;
- вазокоректор — стимулює вироблення оксиду азоту шляхом зменшення інтенсивності його вільнорадикальної інактивації, сприяє усуненню дисфункції ендотелію;
- енергокоректор — збільшує інтенсивність процесів окислення глюкози, підвищує енергетичний потенціал клітини.

Таким чином, Мілдронат® є препаратом вибору для коморбідних пацієнтів завдяки корекції метаболізму й мультифакторному захисту органів і тканин.

Лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією

Мілдронат® продемонстрував свою ефективність у складі комбінованої терапії пацієнтів із ССЗ.

Найбільш значущими є результати багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного випробування II фази ефективності та безпеки Мілдронату

при лікуванні осіб із стабільною стенокардією (Dzerve, 2011). У дослідженні взяли участь 512 пацієнтів із стабільною стенокардією напружених II-III функціонального класу за класифікацією Канадської асоціації кардіологів (CCS), які були рандомізовані у групу плацебо й чотири групи, що отримували різні дози препарату: 50, 150, 500 та 1500 мг двічі на добу. Найкраща динаміка спостерігалася у хворих, які застосовували Мілдронат® по 500 мг два рази на добу. Так, даний препарат у поєднанні зі стандартною терапією через три місяці статистично достовірно збільшував час до виникнення нападу стенокардії під час велоергометрії (з 362,15±119,92 до 382,49±142,29 с).

У 150 хворих після гострого інфаркту міокарда (ІМ) із проявами недостатності кровообігу I-II стадії за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) внутрішньовенне застосування мельдонію протягом 10-14 днів у дозі 1000 мг/добу в складі комбінованого лікування приводило до зниження летальності, поліпшення показників ехокардіографії та адаптації до фізичних навантажень (Olimov et al., 2015).

У відкритому рандомізованому дослідженні взяли участь 140 пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) з підйомом сегмента ST і подальшим виходом у Q-ІМ без клінічних проявів ХСН в анамнезі. Комплексна терапія з раннім включенням мельдонію у дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно протягом двох тижнів із переходом на пероральне приймання до 1,5 місяця сприяла прискореному відновленню діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ), зниженню концентрації мозкового натрійуретичного пептиду (NT-проBNP) у крові, частоти виникнення шлуночкових екстрасистол високих градацій у перші 6 год після тромболізу та вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (Mikhlin et al., 2014). Препарат достовірно прискорював відновлення максимальної швидкості потоку в фазу раннього діастолічного наповнення ЛШ незалежно від проведення тромболізу, а також позитивно впливав на величину часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ при розширенні фізичних навантажень у ранньому реабілітаційному періоді (Титова, Цуканова, 2016).

У відкритому рандомізованому дослідженні, що включало 60 хворих на 3-4-му тижні після перенесеного ІМ із симптомами СН II-III ФК, оцінювали вплив мельдонію в дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно у межах комбінованої терапії протягом відновного періоду. Було виявлено поліпшення клінічного стану пацієнтів, зниження частоти епізодів аритмії та ішемії, нападів стенокардії, потреби у прийманні нітратів, вмісту NT-проBNP у крові, а також зменшення кількості осіб із несприятливими типами ремоделювання ЛШ, покращання діастолічної функції серця, зниження гіперактивної симпатoadrenalової системи (Стаценко та співавт., 2014). У 67 пацієнтів, які перенесли ІМ та перебували під амбулаторним наглядом, застосування мельдонію у дозі 500 мг двічі на добу протягом 12 тижнів сприяло значному прогресуванню і госпіталізації із приводу ХСН, нападів стенокардії, пароксизмальних порушень ритму, поліпшенню якості життя, зниженню рівня артеріального тиску та тривожності (Нечаєва, Желтикова, 2015).

На додачу, включення мельдонію по 1000 мг/добу внутрішньовенно протягом двох тижнів до комплексу заходів вторинної профілактики з метою скорочення термінів реабілітації пацієнтів з ішемією міокарда після проведення черв'ячних коронарних втручань підсилювало кардіопротекторний ефект під час фізичних навантажень. Це було підтверджено позитивною динамікою електрокардіограми та біохімічних маркерів ішемії міокарда (Lyamina et al., 2014).

Окрім того, дослідники оцінювали додавання мельдонію до стандартної антиангінальної та антиаритмічної терапії у 147 пацієнтів із стабільною ІХС і шлуночковою екстрасистолією (II-IV градації за Lowen). Було показано, що його використання підвищує толерантність до фізичного навантаження, покращує клінічний стан і показники якості життя хворих, систолічну й діастолічну функцію ЛШ, позитивно впливає на рівень ліпопротеїнів низької щільності (Григорян та співавт., 2019).

Також було продемонстровано, що у 62 осіб із захворюванням периферичних артерій мельдонію у дозі 500 мг два рази на добу в поєднанні зі стандартною терапією протягом 24 тижнів достовірно збільшував дистанцію до виникнення симптомів переміжної кульгавості (Недогода, 2020).

Вплив на неврологічний статус

Тактика ведення пацієнтів із хронічними формами ішемії на практиці передбачає застосування вазоактивних та нейрометаболічних препаратів. При коморбідності доцільним є комбіноване використання лікарських засобів, що мають ≥2 показань для їх призначення хворим на ССЗ. Для Мілдронату на нервову систему реалізується декількома паралельними механізмами, зокрема поліпшенням мозкового кровообігу та усуненням впливу факторів ризику, а також захистом нейронів і стимуляцією нейромодулювання (Федін та співавт., 2020).



М.М. Долженко

У цьому контексті цікавими є результати наглядового неінтервенційного багатоцентрового дослідження СТЕМ. У ньому вивчали вплив ступінчастої (1000 мг/добу у вигляді ін'єкції по 10 мл протягом 10 днів, далі 30 днів у формі капсули по 500 мг двічі на добу) й пероральної терапії (капсули 500 мг два рази на добу) препаратом Мілдронат® на неврологічний статус, когнітивні функції та астеничний синдром у 4952 пацієнтів із хронічною недостатністю мозкового кровообігу та ІХС (середній вік — 59,54±9,65 року) в амбулаторних умовах.

Було показано, що приріст випадків повного регресу неврологічних симптомів виявився вищим у групі хворих, які отримували ступінчасту терапію. Найвиразнішу динаміку зниження частоти помірних і тяжких симптомів було відзначено за такими показниками, як:

- головний біль;
- запаморочення;
- шум у вухах;
- емоційні розлади;
- порушення координації.

Мілдронат® найбільшою мірою впливав на загальну астеною і знижену активність, а також істотно покращував когнітивні функції. При цьому зростання кількості пацієнтів без когнітивних порушень у групі ступінчастої терапії виявилось більш значущим, ніж серед тих, хто отримував пероральне лікування (Федін та співавт., 2020).

Разом із тим встановлено, що при гострому інсульті мельдоній за клінічною ефективністю та безпекою не поступається універсальному периферичному вазодилатору цинназиду та має як цитопротекторний, так і вазодилаторний вплив, що забезпечує антиішемічний дію препарату (Zhu et al., 2013).

Ефективність застосування мельдонію (щодня внутрішньовенно краплинно по 10 мл 10% розчину протягом 10 днів, а потім перорально 250 мг протягом 2-3 тижнів) при додаванні до стандартної терапії вивчали в 114 пацієнтів у гострому періоді ішемічного інсульту (Котов та співавт., 2015). Було продемонстровано виразніше зменшення неврологічного дефіциту за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS), збільшення можливостей щодо самообслуговування за модифікованою шкалою Ренкіна і рівня рухової активності за індексом мобільності. Також дослідники встановили ефективність мельдонію у дозі 1000 мг/добу на додаток до стандартного курсу нейрореабілітаційних заходів в осіб із постінсультною афазією різного ступеня тяжкості.

Застосування у хворих на цукровий діабет

У клінічних дослідженнях використання препарату Мілдронат® у пацієнтів із ХСН та ІХС на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу було виявлено зниження частоти ангінальних нападів, проявів ХСН, істотне зменшення потреби хворих у нітратах короткої дії, а також поліпшення систолічної та діастолічної функції міокарда (Горюцький та співавт., 2009). Препарат також сприятливо впливає на рівень глікованого гемоглобіну, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності (Стаценко та співавт., 2010).

Важливо відзначити, що ці позитивні ефекти поєднуються з антиоксидантною дією мельдонію в осіб із порушеннями мозкового кровообігу та ЦД, сприяють поліпшенню перебігу діабетичної невропатії (ослаблення невротичного болю, парестезій у кінцівках) та нефропатії (поліпшення гломерулярної фільтрації, зниження рівня креатиніну, мікральбумінурії) (Стаценко та співавт., 2011).

Висновки

1. Мілдронат® — препарат «вузлової», або наднозологічної фармакотерапії у пацієнтів із широким спектром захворювань, як-то ІХС, ХСН, порушення ритму, цереброваскулярна патологія, ЦД, астено, психоветегативні розлади тощо.
2. Мілдронат® є варіантом вибору для коморбідних хворих завдяки корекції метаболізму та мультифакторному захисту органів і тканин, що сприяє зменшенню поліпрагмації.
3. У коморбідних пацієнтів із ССЗ застосування Мілдронату покращує клінічний стан і показники якості життя, підвищує толерантність до фізичного навантаження та сприяє скороченню термінів реабілітації.

Функціональні проби: 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.І. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «Функціональні проби» II частини «Функціональні проби. Амбулаторне моніторування ЕКГ і артеріального тиску».

Продовження. Початок у № 3, 2021 р.

Зміни ЕКГ під час НП Фізіологічні зміни ЕКГ

Нормальна відповідь на фізичне навантаження виявляється у підвищенні ЧСС без суттєвих відхилень сегмента ST, порушенні ритму або провідності серця (рис. 1). Під час навантаження амплітуда зубця R може збільшуватися в нижніх відведеннях (II, III, aVF) без зміни тривалості. Тривалість сегмента PR зменшується, а його конфігурація в нижніх відведеннях низхідна. Цей феномен пов'язаний із реполяризацією передсердь (зубець Ta), що може також спричинити косовисхідну депресію сегмента ST у нижніх відведеннях.

Під час НП амплітуда та тривалість зубця Q у тих відведеннях, в яких він наявний, істотно не змінюються. На максимумі навантаження амплітуда зубця Q може дещо зростати в нижніх відведеннях. Незначні зниження зубця R спостерігають у лівих грудних відведеннях (V_1, V_2) при максимальному навантаженні та в першу хвилину відновлювального періоду. Зменшення амплітуди зубця R супроводжується збільшенням глибини зубця S, що пов'язано з фізіологічними змінами електричної осі серця при навантаженні.

Під час навантаження у лівих грудних відведеннях спостерігають депресію точки J, яка досягає найбільшої величини на максимумі навантаження. Точка J поступово повертається до вихідного положення у відновлювальному періоді. Депресія точки J поширюється на обстежуваних похилого віку, але при цьому в нормі відсутня депресія сегмента ST через 60–80 мс після точки J. В осіб з елевацією точки J у спокої (феномен ранньої реполяризації) на тлі навантаження точка J може зміститися до ізоелектричної лінії; це розглядається як варіант норми.

На ранніх стадіях навантаження у всіх відведеннях спостерігають поступове зменшення амплітуди зубця T. На максимумі навантаження зубець T починає збільшуватися, а на 1-й хвилині відновлювального періоду його амплітуда повертається до вихідного рівня.

При навантаженні не спостерігають істотних змін зубця U. Утім, цей зубець інколи важко виявити при частоті ритму шлуночків понад 130 за хвилину, з огляду на наближення зубців T і P при підвищенні ЧСС.

Патологічні зміни ЕКГ

Рівень сегмента ST переважно вимірюють щодо сегмента PQ, оскільки під час навантаження інколи важко оцінити сегмент TP. Оптимально слід орієнтуватися на три послідовні комплекси PQRSST в одному і тому ж відведенні зі стабільною ізолією і визначити середнє зміщення сегмента ST.

Етапи аналізу сегмента ST:

- оцінка ізолії за положенням сегмента PQ або TP;
- оцінка положення точки J;
- оцінка положення сегмента ST через 60–80 мс після точки J.

При ЧСС понад 130 за хвилину зміщення сегмента ST слід оцінювати через 60 мс після точки J. Коли на вихідній ЕКГ спостерігається депресія точки J порівняно з сегментом PQ, індуковані навантаженням зміни оцінюють у точці J через 60–80 мс після неї. При вихідній елевації точки J у стані спокою (рання реполяризація) і появи депресії точки J під час навантаження виразність зміщення сегмента ST оцінюють порівняно з сегментом PQ, а не вихідним положенням точки J.

Індукована навантаженням ішемія міокарда може виявлятися депресією або елевацією сегмента ST (рис. 2). Депресія сегмента ST — найпоширеніший вияв індукованої навантаженням ішемії міокарда (рис. 3, 4). Депресія сегмента ST відображає субендокардальну ішемію у відповідних ділянках міокарда і залежить

від поширеності зони ішемії, наявності рубцевих змін та місць накладання електродів.

Стандартний критерій патологічної відповіді — горизонтальна або косовисхідна депресія сегмента ST $\geq 0,1$ мВ (1 мм) протягом 60–80 мс після точки J, яка зберігається у трьох послідовних комплексах зі стабільною ізолією. При косовисхідній депресії сегмента ST його зміщення на 1 мм і більше через 60–80 мс після точки J розглядається як критерій ішемії міокарда. При «коритоподібному» зміщенні сегмента ST оцінюють амплітуду депресії в найнижчій точці сегмента ST. Подібні зміщення сегмента ST при НП спостерігають рідко, а як діагностично значущі розцінюють депресію сегмента ST на 0,1 мВ (1 мм) і більше.

Горизонтальна і косовисхідна депресії сегмента ST є специфічнішими для ішемії міокарда, ніж косовисхідна. За наявності виразних вихідних порушень ЕКГ специфічність депресії сегмента ST під час навантаження для діагностики ішемії міокарда знижується. Імовірність і тяжкість ІХС можна оцінити також за ступенем виразності, часом виникнення, тривалістю та кількістю відведень із депресією сегмента ST.

Для оцінки ступеня виразності стенозуючого атеросклерозу вінцевих артерій слід враховувати також час виникнення ішемічних відхилень сегмента ST. При ймовірному ураженні стовбура лівої вінцевої артерії або багатосудинне ураження і несприятливий прогноз виживання хворих свідчить виникнення ішемічних змін сегмента ST при низькому рівні навантаження (25–50 Вт) і низьких величинах подвійного добутку. Тривале збереження депресії сегмента ST у фазі відновлення також є суттєвим маркером тяжкості ІХС.

Індукована навантаженням елевація сегмента ST зазвичай може спостерігатися в зоні раніше перенесеного інфаркту, де наявні зубці Q, рідко — в неінфарктованій зоні у пацієнтів без ІМ в анамнезі при незміненні комплексу QRS. Патологічною відповіддю вважають розвиток елевації точки J $>0,1$ мВ, яка зберігається протягом 60–80 мс після точки J у трьох послідовних комплексах зі стабільною ізолією. Елевація сегмента ST (рис. 5) у відведеннях без зубця Q (крім V_1 і aVR) відображає трансмуральну ішемію відповідних ділянок міокарда.

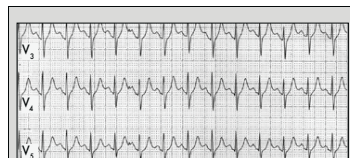


Рис. 1. Нормальна реакція ЕКГ на фізичне навантаження при ЧСС 135/хв



Рис. 2. Варіанти змін сегмента ST при навантажувальних пробах: А — горизонтальна, Б — «коритоподібна», В — косовисхідна, Г — косовисхідна депресія, Г — елевація сегмента ST при незміненні комплексу QRS, Д — на тлі патологічного комплексу QRS



Рис. 3. Патологічна косовисхідна депресія сегмента ST при ЧСС 113/хв

Раніше перенесений ІМ — найчастіша причина елевації сегмента ST під час навантаження. Такі зміни ЕКГ, очевидно, пов'язані з наявністю у ЛШ зон гіпокінезу або акінезу. Приблизно у 30% пацієнтів з ІМ передньої локалізації та 15% осіб з ІМ нижньої локалізації, обстежених у ранні терміни після ІМ, мають місце індуковані навантаженням елевації сегмента ST у відведеннях із зубцями Q. Зміни сегмента ST можуть супроводжуватися позитивізацією зубця T у цих же відведеннях, формуючи графіку «омолодження» інфарктної ЕКГ-кривої.

Крім того, інколи спостерігають також реципрокную депресію сегмента ST, яка нагадує ішемію, у відведеннях, протилежних до зони елевації сегмента ST. Водночас наявність елевації та депресії сегмента ST у різних відведеннях протягом одного дослідження може вказувати на багатосудинне ураження вінцевих артерій. Із метою диференціації нової зони ішемії міокарда від реципрокних змін унаслідок елевації сегмента ST у відведеннях із зубцями Q можуть бути застосовані методи візуалізації міокарда. Описані зміни сегмента ST у післяінфарктних хворих є підставою для припинення НП.

В осіб без перенесеного раніше ІМ (без зубців Q на ЕКГ у спокої) оцінка елевації сегмента ST під час навантаження часто дозволяє встановити локалізацію транзиторної ішемії міокарда внаслідок тяжкого стенозуючого ураження або спазму проксимального відділу вінцевої артерії. У пацієнтів з активною варіантною стенокардією (більш ніж 2 спонтанні епізоди на тиждень) індуковані навантаженням елевації сегмента ST за механізмом коронарного вазоспазму виявляли приблизно у 30% обстежених. Зазвичай локалізація індукованої навантаженням елевації сегмента ST відповідає зворотному дефекту перфузії при проведенні скінтиграфії міокарда з талієм-201. У пацієнтів із таким варіантом відповіді на навантаження частіше з'являються шлуночкові аритмії під час проведення дослідження.

У здорових осіб повідомляли про різноманітні коливання амплітуди зубця R під час НП. Характерною відповіддю у них є збільшення амплітуди зубця R при виконанні субмаксимального навантаження, з його зниженням на максимальному навантаженні. Загалом урахування

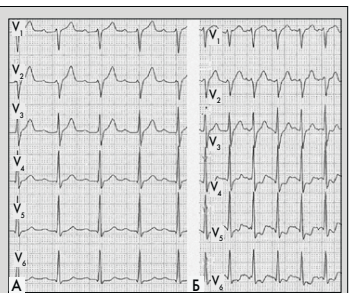


Рис. 4. Діагностичний навантажувальний тест на тредмілі у пацієнта віком 49 років: А — ЕКГ спокою: ЧСС — 80/хв, Б — ЕКГ при навантаженні 10,2 МЕТ: ЧСС — 150/хв, горизонтальна депресія сегмента ST до 1,6–2,0 мм у відведеннях V_4-V_6 ; проба позитивна

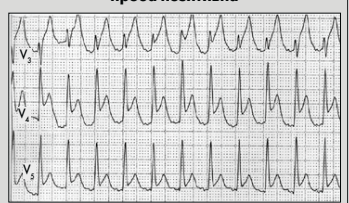


Рис. 5. Патологічна елевація сегмента ST при ЧСС 146/хв



О.І. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

індукованих навантаженням змін амплітуди зубця R не дозволяє підвищити діагностичну точність обстеження.

Ізольовані зміни зубця T (без ішемічних змін сегмента ST) при НП характеризуються низькою специфічністю і можуть бути зумовлені різними причинами, такими як зміни положення тіла, фази дихання, гіпервентиляція, приймання їжі, куріння, фонові медикаментозна терапія, а також наявність ішемії/некрозу міокарда. У популяції пацієнтів із низькою поширеністю ІХС позитивізація інвертованих зубців T під час навантаження не є діагностичною ознакою ІХС. Проте поява динаміки зубця T потребує припинення НП у хворих із вогнищевими змінами на вихідній ЕКГ.

Інверсія зубця U може асоціюватися з гіпертрофією ЛШ, ІХС, аортальною або мітральною регургітацією. Ці стани супроводжуються порушеннями діастолічної функції ЛШ. Індукована навантаженням інверсія зубця U у лівих грудних відведеннях в осіб із нормальною ЕКГ у спокої є маркером ішемії міокарда і дозволяє припускати ураження лівої передньої низхідної артерії. Але зубці U важко розпізнати при ЧСС понад 130 за хвилину. Аналіз цього критерію не збільшує інформативності НП у конкретного обстежуваного.

Відсутність адекватного підвищення САТ або виразні порушення серцевого ритму і провідності, які не супроводжуються появою об'єктивних критеріїв ішемії, зумовлюють потребу в припиненні НП, але не дають достатніх підстав оцінювати її як позитивну.

Порушення внутрішньошлуночкової провідності

Порушення внутрішньошлуночкової провідності можуть бути наявні до початку НП, з'являтися або зникати під час дослідження. Залежна від ЧСС внутрішньошлуночкова блокада, яка виникає під час навантаження, часто передують виникненню хронічної блокади, яка зберігається у спокої. За наявності блокади ЛНПГ надійно діагностувати ішемію міокарда на підставі даних ЕКГ зазвичай неможливо. У здорових осіб із вихідною блокадою ЛНПГ може спостерігатися виразніша депресія сегмента ST порівняно з такою у спокої.

Відмінності у відхиленнях сегмента ST під час навантаження в осіб із вихідною блокадою ЛНПГ з/без ішемії міокарда відсутні. Виникнення блокади ЛНПГ при ЧСС <125 за хвилину в осіб із типовою стенокардією часто асоційоване з ІХС, тоді як поява блокади ЛНПГ при ЧСС ≥ 125 за хвилину частіше спостерігається за інтактних вінцевих артерій (рис. 6).

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вихідна блокада правої ніжки пучка Гіса (ПНПГ) не впливає на інтерпретацію змін сегмента ST, за винятком правих грудних відвідень (V_1 – V_3), в яких депресія сегмента ST зазвичай наявна у спокої.

Крім блокад лівої або правої ніжки пучка Гіса, під час НП можуть індукуватися блокади передньої або задньої гілки ЛНПГ, а також двопучкова блокада з поєднанням блокади ПНПГ і блокади лівої передньої або лівої задньої гілки. Наявність таких блокад зазвичай залежить від ЧСС. Інколи при ЧСС понад 150 за хвилину внутрішньопушчові блокади важко відрізнити від шлуночкової тахікардії. Рідкісним феноменом є зниження під час навантаження внутрішньопушчових блокад, наявних у спокої.

Порушення атріовентрикулярної провідності

У нормі під час навантаження тривалість інтервалу PR зменшується до 0,11–0,12 с, що зумовлено посиленням симпатичного тону і зменшенням парасимпатичної активності, особливо в молодих здорових осіб. У пацієнтів із вихідною затримкою АВ-провідності на вузловому рівні на тлі фізичного навантаження швидкість проходження імпульсу через АВ-вузол збільшується, що веде до зменшення тривалості інтервалу PQ (рис. 7).

Інколи АВ-блокада I ступеня виникає наприкінці навантаження або під час відновлювального періоду. Подовження інтервалу PR часто спостерігається в пацієнтів із міокардитом, а також при застосуванні препаратів, які погіршують АВ-проведення (дігоксин, ББ, верапаміл). Зазвичай поява під час навантаження АВ-блокади I ступеня є рідкісним феноменом. Клінічне значення індукованої навантаженням АВ-блокади I ступеня I типу невідоме. Слід зважати на те, що така блокада може з'являтися при перевисненні «критичного» рівня частоти синусового ритму. Водночас АВ-блокада II ступеня також буває виявом тяжкого фонованого ураження провідної системи серця. За її появи НП слід припинити.

Набута повна АВ-блокада у спокої є відносним протипоказанням до виконання НП. В осіб із вродженою проксимальною повною АВ-блокадою НП можна виконувати, якщо немає інших тяжких вроджених аномалій.

У рідкісних випадках безпосередньо після припинення навантаження спостерігаються тривалі періоди зупинки синусового вузла. Зазвичай такі зміни виникають у пацієнтів із тяжкою ІХС.

Навантаження може провокувати, усувати або не мати впливу на аномальне АВ-проведення хворих із діагностованим синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта. Коли навантаження не впливає на вихідне аномальне АВ-проведення імпульсів, під час НП можна спостерігати виразну депресію сегмента ST. За наявності синдрому Вольфа – Паркінсона – Уайта депресія сегмента ST може бути не виявом ішемії, а хибнопозитивною, або невизначеною знахідкою (рис. 8). Хоча навантаження вважають чинником, який може спричинити виникнення тахіаритмій у пацієнтів із даним синдромом, поширеність тахіаритмій під час або після навантаження у них низька.

Аритмії серця

Навантаження може індукувати серцеві аритмії за певних умов, зокрема на тлі терапії діуретиками або дігоксином. Виникнення аритмій зумовлює нещодавнє споживання алкоголю або кофеїну. Оскільки навантаження супроводжується збільшенням потреби міокарда в кисні, індукована навантаженням ішемія міокарда спричиняє появу ектопічної активності.

Припускають, що ішемія з депресією сегмента ST менш аритмогенна, ніж з елевацией сегмента ST. Механізми формування індукованих навантаженням аритмій – підвищення симпатичного тону та/або збільшення потреби міокарда в кисні. Особливо небезпечним є період безпосередньо після припинення навантаження, з огляду на поєднання високих рівнів катехоламінів та генералізованої вазодилатації (рис. 9).

Індукована навантаженням і зниженням серцевого викиду дилатація периферичних артерій, яка є наслідком зменшення венозного повернення крові до серця при раптовому припиненні активності м'язів, може

привести до зниження коронарної перфузії на початку відновлювального періоду, коли ЧСС ще підвищена. Активність симпатичного тону здатна стимулювати активність ектопічних водіїв ритму в волокнах Пуркінє шляхом прискорення фази 4 потенціалу дії та підвищення патологічного автоматизму, а індукована навантаженням ішемія міокарда зумовлює виникнення кіл реентрі.

Навантаження може також супроводжуватися зникненням аритмій, наявних у спокої. Цей феномен пояснюють частотним пригніченням формування ектопічних імпульсів на тлі синусової тахікардії, з підвищенням симпатичної та зменшенням парасимпатичної активності. Індукована навантаженням синусова тахікардія може пригнічувати автоматизм ектопічних вогнищ.

Шлуночкові порушення ритму під час навантаження є частішими, суправентрикулярні тахіаритмії спостерігаються дещо рідше. Поширеність аритмій прямо залежить від віку та наявності серцевої патології. Загалом шлуночкова екстрасистола високих градацій є тривожним виявом у пацієнтів із кардіоміопатіями, ураженнями клапанів серця, тяжкою ішемією міокарда, а також випадками раптової смерті в сімейному анамнезі (рис. 10).

Як у здорових осіб, так і на тлі серцевої патології під час НП можуть виникати передсердні ектопічні скорочення, зокрема групові екстрасистолі. Індуковані навантаженням транзиторні фібриляції та тріпотіння передсердь виявляють менш ніж в 1% обстежуваних, яким виконують НП. Ці аритмії можуть бути індуковані як у здорових осіб, так і в пацієнтів із ревматичним ураженням серця, гіпертиреозом, синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта, кардіоміопатіями. Дуже рідко під час навантаження спостерігають пароксизмальну АВ-вузлову тахікардію. Індуковані навантаженням суправентрикулярні аритмії більшою

мірою пов'язані не з ІХС, а наявністю хвороби легенів, нещодавнім прийняттям алкоголю або кофеїну (рис. 11).

Вплив деяких препаратів на інтерпретацію результатів НП

Пацієнти зі стенокардією, які отримують ББ, можуть досягати більшої ТН із меншою депресією сегмента ST і меншими виявами стенокардії. Слід зважати на те, що на тлі застосування ББ обмежується приріст ЧСС і подвійного добутку, а це своєю чергою зменшує діагностичну точність методу. У разі постійної терапії ББ слід зазначати на ЕКГ час приймання та дозування препаратів.

Використання вазодилаторів короткої дії перед проведенням НП може призводити до підвищення ТН в осіб зі стабільною стенокардією напруження. Водночас здатність нітратів тривалої дії підвищувати ТН у хворих на стенокардію не доведено. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією гіпотензивні засоби можуть чинити ефект на толерантність до навантаження через вплив на стан гемодинаміки і рівень АТ.

Дігоксин може індукувати або посилювати депресію сегмента ST під час виконання навантаження як у здорових осіб, так і в пацієнтів з ІХС. Зміни сегмента ST поєднуються з нормальною тривалістю інтервалу QT або його дещим зменшенням. Депресія сегмента ST може зберігатися протягом двох тижнів після припинення терапії дігоксином. Водночас на тлі ішемії, застосування антиаритмічних засобів I-го класу, електролітного дисбалансу, деяких інших станів імовірно збільшення тривалості інтервалу QT.

Більшість діуретичних засобів мало впливають на ЧСС та показники функціонального стану міокарда, але зменшують об'єм крові, що циркулює, периферичний опір судин (при тривалому застосуванні) та рівень АТ. Діуретики можуть викликати гіпокаліємію, яка спричиняє м'язову втому, шлуночкову ектопію та інколи – депресію сегмента ST.

Діагностичний висновок при НП

Обов'язковим підсумком НП є діагностичний висновок. У ньому повинні бути відображені:

1. Демографічні дані: прізвище та ім'я пацієнта, дата народження, стать, зріст, маса тіла, а також дата дослідження.
2. Мета проведення НП.
3. Клінічні особливості пацієнта: чинники ризику ІХС, застосування препаратів, зміни ЕКГ у спокої.
4. Результати дослідження:
 - використаний протокол, розрахункова субмаксимальна і максимальна ЧСС, розрахункова субмаксимальна потужність навантаження;
 - причина припинення навантаження;
 - гемодинамічні параметри у спокої, на піку навантаження, а також проміжні значення під час навантаження та у відновлювальному періоді, досягнуті відсоток від максимальної ЧСС;
 - пікова потужність навантаження, піковий показник MET (для навантажувальної проби на тремілі), загальна тривалість навантаження у хвилин;
 - наявність і характер болювого синдрому, час початку стенокардії та виникнення стенокардії, яка лімітує виконання навантаження;
 - ознаки ішемії міокарда: відведення з патологічними змінами ЕКГ, максимальна депресія або елевация сегмента ST, період часу до появи та зникнення ішемічних відхилень сегмента ST.
5. Загальні коментарі.

Варіанти висновків при НП, здійснених із метою діагностики ІХС:

- **проба позитивна:** поєднання типового ангінозного болю та ЕКГ-ознак ішемії міокарда, або значущі ознаки ішемії міокарда на ЕКГ без ангінозного болю, або типовий ангінозний напад;
- **проба негативна:** досягнення розрахункової субмаксимальної або максимальної ЧСС без змін ЕКГ та без ангінозного болю;
- **проба неповна або неінформативна:** пацієнт не досяг субмаксимальної ЧСС через причини, не пов'язані з ангінозним болем або характерним для ішемії міокарда зміщенням сегмента ST;
- **проба сумнівна:** припинення навантаження внаслідок атипичного болю без ішемічних змін сегмента ST; припинення проби через появу порушень ритму і провідності; зниження САТ при збільшенні потужності



Рис. 9. Пробіжка шлуночкової тахікардії на першій хвилині після припинення навантаження на тлі елеваций сегмента ST



Рис. 10. Виникнення пароксизму поліморфної шлуночкової тахікардії під час навантажувальної проби



Рис. 11. Пароксизм суправентрикулярної тахікардії у пацієнта віком 69 років під час навантажувальної проби

навантаження; горизонтальна депресія сегмента ST до 1 мм або косовисхідна – до 1 мм протягом 60–80 мс після точки J.

НП в особливих категоріях пацієнтів

При виконанні НП на особливу увагу заслуговують пацієнти із синдромом передчасного збудження шлуночків та ранньої реполяризації. У них частіше фіксують хибнопозитивний результат НП. В осіб із повною блокадою ЛНПГ можна оцінювати лише толерантність до фізичного навантаження, тоді як діагностувати ішемію за змінами ЕКГ у них зазвичай неможливо.

Інша ситуація – у хворих із повною блокадою ПНПГ, а також неповними внутрішньопушчовими блокадами. У таких пацієнтів оцінка сегмента ST можлива, але має певні особливості, на які потрібно зважати при проведенні НП. В осіб із постійною формою ФП, в яких частіше знижується толерантність до фізичного навантаження, а зміни ЧСС залежать від впливу застосованих антиаритмічних засобів на АВ-вузол, також спостерігаються певні особливості реакції на фізичне навантаження, а ЧСС може досить швидко перевищити розрахований субмаксимальний показник.

Отже, інтерпретація змін ЕКГ на тлі фізичного навантаження в пацієнтів із синдромами преекзитації, ранньої реполяризації, блокадами ніжок пучка Гіса, а також фібриляцією передсердь має суттєві особливості.

Загалом, незважаючи на істотну еволюцію підходів до ведення хворих на ІХС, широке застосування методів візуалізації серця й вичислення артерій, НП залишаються фізіологічним, доступним і високоінформативним засобом неінвазивної діагностики, важливим компонентом стратифікації ризику, оцінки доцільності коронарографії та ефективності лікування ІХС. За діагностичною цінністю цей метод переважає інші неінвазивні тести. НП має принципово важливе значення у визначенні функціонального стану пацієнтів із діагностованою раніше ІХС, при виборі медикаментозного лікування та визначенні ефективності реваскуляризації вивчених артерій. Використання НП дозволяє суттєво підвищити якість обстеження хворих на стабільну ІХС.

Функціональні проби з використанням медикаментозних засобів

Виділяють провокаційні та корегувальні функціональні проби з використанням фармакологічних засобів (Аронов, Лупанов, 2002). Провокаційні призначені для виявлення прихованої недостатності вивченого кровообігу або реакції синусового вузла і провідної системи серця на дію фармакологічного препарату. До них відносять проби з дилпірамадом, аденосином, ізопротеренолом, добутаміном, ефінефрином, ефедріном, ергометрином.

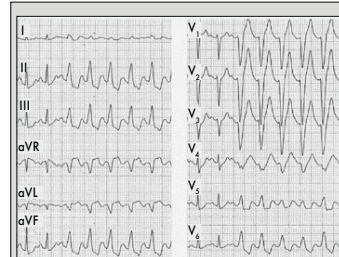


Рис. 6. Виникнення повної блокади ЛНПГ при підвищенні ЧСС до 155/хв під час НП

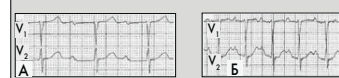


Рис. 7. Покращення АВ-провідності у пацієнта з вихідною АВ-блокадою I ступеня під час НП: А – вихідна ЕКГ, ЧСС – 65/хв, тривалість інтервалу PQ – 400 мс; Б – ЕКГ на тлі навантаження, ЧСС – 130/хв, тривалість інтервалу PQ – 200 мс

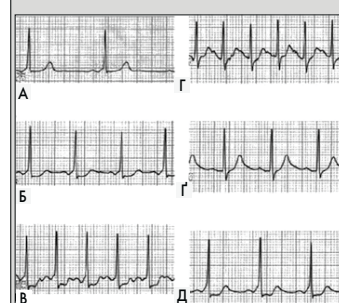


Рис. 8. Зміни ЕКГ під час фізичного навантаження та у відновлювальному періоді у пацієнта із синдромом Вольфа – Паркінсона – Уайта: А – вихідна ЕКГ, ознаки передчасного збудження шлуночків, сегмент ST на ізолнії; Б – депресія сегмента ST на тлі навантаження, ЧСС 100/хв; В – ЧСС – 152/хв, поглиблення депресії сегмента ST; Г – зникнення ознак преекзитації шлуночків і косовисхідна незначуща депресія сегмента ST на висоті навантаження, ЧСС – 162/хв; Д – відсутність ознак преекзитації та депресії сегмента ST на 2-й хв відновлювального періоду; Е – ознаки преекзитації шлуночків та вторинної депресії сегмента ST на 3-й хв відновлювального періоду, ЧСС – 92/хв

Примітка: Адаптовано за M. Jezior et al., 2005.

Корегувальні функціональні проби спрямовані на усунення дисбалансу між системами регулювання й ураженим органом із тимчасовим усуненням патологічних виявів (як-то проби із хлористим калієм, пропранололом, нітрогліцерином, гілуритмалом, атропіновою пробою тощо).

Наголосимо, що делали ширше застосування сучасних методів візуалізації серця і судин зумовлює перехід від класичних медикаментозних функціональних проб із контролем ЕКГ до їх переважного поєднання з ЕхоКГ або сцинтиграфією міокарда (Montalescot et al., 2013).

Проба з дипіридамолом

Цю пробу проводять для діагностики ІХС, особливо в тих випадках, коли НП неможливо виконати з якої-небудь причини, або ж її результат сумнівний чи неінформативний. Протипоказання для проведення проби такі самі, як і для проби з дозованим фізичним навантаженням. Механізм дії дипіридамолу пов'язаний із блокуванням аденосиндезмінази, що призводить до різкого підвищення концентрації аденозину (потужного природного вазодилататора) за наступним виразним збільшенням міокардального кровопритоку в ділянках із незміненим вінцевими артеріями і зменшення його в басейні стенозованих судин. Виникає «міжвінцеве обкрадання», що супроводжується виникненням нападу стенокардії і появою ЕКГ-ознак ішемії міокарда.

Розрахункову дозу дипіридамолу (0,75 мг/кг маси тіла) набирають у 20-мілілітровий шприц і розбавляють розчином хлориду натрію до об'єму 20 мл. Приготовлений розчин вводять в/в протягом 5 хв зі швидкістю 4 мл/хв. Під час проведення проби виконують запис ЕКГ у 12 відведень і постійно оцінюють клінічні вияви. Введення препарату припиняють при появі ЕКГ-ознак ішемії міокарда, нападу стенокардії, порушень серцевого ритму, провідності або побічних реакцій (головний біль, нудота, виразна слабкість).

Порогова доза препарату, яка призводить до появи ішемії міокарда, різна і залежить від ступеня ураження вінцевих артерій серця. При стенозуванні 2-3 вінцевих артерій порогова доза дипіридамолу може бути менш ніж 0,30 мг/кг маси тіла, а в осіб із нормальним вінцевим кровообігом після введення розрахункової дози ознаки ішемії міокарда не з'являються. При негативному чи сумнівному результаті може бути проведено пробу з розрахунковою дозою дипіридамолу 0,84 мг/кг маси тіла, яка вводиться протягом 10 хв. За такої дози препарату хибнонегативних результатів практично не буває (Pisano et al., 1988).

Для припинення нападу стенокардії та усунення ЕКГ-ознак ішемії міокарда доведено повільно вводять до 10 мл 2,4% розчину еуфіліну (антагоніста аденозину). Оцінюють пробу за тими ж критеріями, що і проби із фізичним навантаженням. Проблема з дипіридамолом малоінформативна для діагностики ІХС на початкових стадіях, коли атеросклеротичне ураження вінцевих артерій ще не є гемодинамічно значущим (Аронов, Лупанов, 2002).

Проба з аденозином

Як і проба з дипіридамолом, проба з аденозином проводиться для підтвердження або заперечення ІХС. Вона протипоказана при хронічному обструктивному захворюванні легень, бронхіальній астмі, артеріальній гіпер- і гіпотензії, АВ-блокадах II-III ступеня, застійній серцевій недостатності, гострому інфаркті міокарда. При введенні аденозину також виникає неоднорідна дилатація вінцевого русла серця, що зумовлює «міжвінцеве обкрадання» і виникнення ішемії міокарда. Аденозин вводять доведено інфузоматом зі швидкістю 140 мкг/кг/хв протягом 6 хв. Під час проби оцінюють клінічні вияви, кожен хвилину вимірюють АТ і проводять моніторинг ЕКГ.

Пробу припиняють при появі ЕКГ-ознак ішемії міокарда або побічних реакцій (як-то головний біль, задишка, артеріальна гіпотензія, погіршення АВ-провідності). Для припинення нападу стенокардії та побічних реакцій можна застосовувати еуфілін. Проблема вважається позитивною при появі достовірних ознак ішемії міокарда (горизонтальна або косинусна депресія сегмента на 1 мм і більше).

Аденозин також має властивості пригнічувати автоматичну активність синусового вузла і погіршувати АВ-провідність, тому проба з аденозином можна використовувати для оцінки

функціонального стану СВ і латентних порушень АВ-провідності, особливо в осіб із синкопальними станами в анамнезі. Для обстеження цих хворих 20 мг розчину аденозину вводять в/в болушно (Brignole et al., 1997). Зупинка СВ більше ніж на 6 с або АВ-блокада з паузою тривалістю понад 10 с можуть спричинити синкопе, а подовження корегованого часу відновлення функції СВ більш як 550 мс свідчить про його дисфункцію. Болушне введення аденозину 6-12 мг також використовують для диференціальної діагностики шлуночкових і надшлуночкових тахікардій із широкими комплексами QRS, передсердних тахіаритмій і АВ-тахікардій, а також для припинення реципрокних суправентрикулярних тахікардій.

Проба з ізопротеренолом

Ізопротеренол (ізадрин, ізупрел, новодрин) має виразну симпатоміметичну активність, що виявляється підвищенням ЧСС, АТ та посиленням інотропної функції серця. Все це збільшує потребу міокарда в кисні, тому в осіб зі стенозованими вінцевими артеріями можуть бути спровоковані ішемія міокарда і напад стенокардії.

Для проведення проби 0,5 мг ізопротеренолу розчиняють у 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і починають вводити в/в крапельно зі швидкістю 10-20 крапель/хв. Потім протягом 2-3 хв швидкість введення збільшують, доводячи ЧСС до розрахункової субмаксимальної величини й утримують її на цьому рівні упродовж 3 хв. Введення припиняють при появі «ішемічних» змін ЕКГ, нападу стенокардії, порушень серцевого ритму або виразних побічних реакцій. Для припинення нападу стенокардії використовують нітрогліцерин сублінгвально або пропранолол (обидван) у дозі 5 мг в/в зі швидкістю 1 мг/хв.

Оцінку проби проводять за загальноприйнятими критеріями. Поява горизонтальної або косинусної депресії сегмента ST на 1 мм і більше на тлі нападу стенокардії свідчить про ймовірне гемодинамічно значуще атеросклеротичне ураження вінцевих артерій. Зі збільшенням кількості стенозованих вінцевих артерій і зменшенням функціонального класу стенокардії зростає частота позитивних проб. Проблема з ізопротеренолом за чутливістю і специфічністю не поступається пробі з фізичним навантаженням (Хафізов, Сидоренко, 1985). Цю пробу інколи використовують для оцінки реакції синусового вузла та провідної системи серця на стимуляцію β-адренорецепторів.

Проба з добутаміном

Механізм індукції ішемії міокарда при проведенні проби з добутаміном аналогічний такому при пробі з ізопротеренолом. Добутамін вводять в/в за допомогою автоматичного інфузомату в дозах, що нарастають (5, 10, 15, 20, 30 мг/кг/хв), з інтервалом 3 хв під постійним контролем ЕКГ, ЧСС і АТ. Якщо при введенні початкових доз добутаміну (0,15 мг/кг/хв) ЧСС зростає повільно, додатково вводять 0,5 мл розчину атропіну.

Критерії припинення проби: досягнення субмаксимальної (85%) ЧСС, «ішемічні» зміни ЕКГ, напад стенокардії, порушення серцевого ритму (суправентрикулярні та/або вентрикулярні аритмії) та поява побічних реакцій (як-от артеріальна гіпертензія або гіпотензія, головний біль, нудота, тремор). Антагоністом добутаміну є ББ пропранолол, який застосовують в/в у дозі 5 мг за 5 хв. Критерії припинення проби такі самі, як для проби з дозованим фізичним навантаженням.

Проби з дипіридамолом, аденозином, ізопротеренолом і добутаміном можна поєднувати з ЕхоКГ-дослідженням (стрес-ЕхоКГ), сцинтиграфією міокарда з Т^{99m} або радіонуклідною вентрикулографією. Порушення локальної скоротливості ЛШ, які виявляються під час стрес-ЕхоКГ, є чутливим маркером ішемії міокарда, ніж зміни сегмента ST і виникнення нападу стенокардії (Аронов, Лупанов, 2002). Стрес-ЕхоКГ разом із добутаміном використовують найчастіше.

Проба з ергометрином

Для діагностики вазоспастичної стенокардії запропоновано цілу низку функціональних проб (холодова, хлоретиллова, гіпервентильна, содова-гіпервентильна та ін.), але найбільш інформативною для діагностики вазоспазму вінцевих артерій є проба з ергометрином. Ергометрин малеат є α-стимулятором, який збільшує

тонус судинної стінки і може спровокувати спазм вінцевих артерій. Проблема протипоказана в осіб із гострим ІМ, при виразному атеросклеротичному ураженні вінцевих і сонних артерій, значних порушеннях серцевого ритму, серцевій недостатності та аортальному стенозі.

Пробу з ергометрином проводять у ранкові години в положенні хворого лежачи. Перед дослідженням за 24-48 год відмінюються нітрати й антагоністи кальцію. Ергометрин вводять в/в струминно в дозах, що нарастають (0,05; 0,1; 0,2; 0,3 мг), із 5-хвилинними інтервалами між ними. Введення припиняють за появи елевації або депресії сегмента ST на 1 мм і більше, нападу стенокардії, порушень серцевого ритму або виразних побічних реакцій. ЕКГ реєструють перед дослідженням, під час проби і протягом 15-20 хв після її закінчення. Для припинення нападу стенокардії використовують нітрогліцерин сублінгвально або його довжене введення. Пробу вважають позитивною при появі ЕКГ-ознак ішемії міокарда. Для вазоспастичної стенокардії характерна елевація сегмента ST на 1 мм і більше з нападом стенокардії.

Калієва проба

та проба із пропранололом

Ці проби призначені для оцінки змін кінцевої частини шлуночкового комплексу і диференціальної діагностики коронарних і некоронарних змін міокарда. Розрахункова доза хлориду калію становить 100 мг/кг маси тіла пацієнта, пропранололу — 1 мг/кг. Реєстрацію ЕКГ у 12 відведень здійснюють до дослідження, через 60, 90 і 120 хв після застосування розрахункової дози одного із препаратів. Корекція змін реполяризації (наприклад, поява позитивних зубців Т замість негативних або ізоелектричних на вихідній ЕКГ) може вказувати на важливість метаболічних факторів у виникненні цих змін. Позитивна калієва проба або проба із пропранололом може спостерігатися при дистрофіях міокарда різного походження (спортивна, дисгормональна, в осіб із вегетативною дисфункцією тощо), але не виключає атеросклеротичного ураження вінцевих артерій, що потребує подальшого обстеження хворого.

Атропінова проба

Атропінову пробу використовують для з'ясування ролі парасимпатичного впливу на автоматичну функцію синусового вузла, синоатриальної й АВ-провідності та функціональний стан структур, залучених у циркуляційне збудження. Розрахункова доза атропіну (в формі 0,1% розчину) зазвичай становить 0,02-0,04 мг/кг маси тіла хворого і вводиться в/в на 4 мл ізотонічного розчину. Максимальна дія препарату настає через 2-3 хв. Реєстрацію ЕКГ здійснюють до дослідження, щохвилину протягом перших 5 хв, потім на 7, 10 і 15-й хв.

Зростання ЧСС до 90 і більше за хвилину в пацієнтів із виразною вихідною синусовою брадикардією свідчить про вагусну дисфункцію синусового вузла. Водночас для синдрому слабкості синусового вузла характерним є недостатнє підвищення частоти синусового ритму (до 30% від вихідного рівня) або навіть її зниження, поява пасивних ектопічних ритмів та пауз ритму за рахунок синоатриальної блокади або зупинки синусового вузла. Зникнення під час атропінової проби АВ-блокади I ступеня свідчить про її функціональне походження, а покращення АВ-провідності у пацієнтів з АВ-блокадою II ступеня I типу вказує на сприятливий прогноз.

При вузловій (проксимальній варіант) АВ-блокаді 2:1 атропін покращує АВ-провідність, тоді як при стовбуровій (дистальній варіант) вона погіршується, оскільки АВ-блокада 2:1 може трансформуватися у блокаду 3:1 або 4:1. У частки хворих із феноменом Вольфа — Паркінсона — Уайта введення атропіну може зумовити зникнення графіки преекзитації, що дозволяє оцінити зміни комплексу QRS, сегмента ST і зубця Т. Усунення екстрасистолі або суттєве зниження її частоти на тлі атропінової проби свідчить про вагозалежний тип аритмії.

Проба з гілуритмалом

Пробу з гілуритмалом (аймаліном) використовують для оцінки змін ЕКГ у пацієнтів із синдромом Вольфа — Паркінсона — Уайта. Гілуритмал подовжує ефективний рефрактерний період пучка Кента і майже не змінює АВ-провідність, що в деяких хворих (40-80%) зумовлює блокування проведення імпульсу

в додатковому шляху та відновлення звичайної графіки ЕКГ (Аронов, Лупанов, 2002). Розрахункову дозу гілуритмалу (1 мг/кг маси тіла пацієнта, але не більш як 50 мг) в 10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію вводять доведено повільно (10 мг/хв) під постійним ЕКГ-контролем і подальшою щохвилиною реєстрацією ЕКГ протягом 5-10 хв.

Відновлення звичайної графіки ЕКГ дозволяє оцінити зміни комплексу QRS і фази реполяризації, а блокада додаткових шляхів проведення свідчить про ефективність гілуритмалу для припинення пароксизмів АВРТ. Водночас збереження графіки преекзитації на ЕКГ дозволяє виявити пацієнтів із коротким рефрактерним періодом додаткових шляхів проведення і високим ризиком виникнення небезпечних аритмій та раптової серцевої смерті.

Інші функціональні проби

Холодову пробу застосовують для діагностики вазоспастичної стенокардії. Пробу проводять у ранкові години в положенні хворого лежачи. Передпліччя правої руки занурюють у воду, охолоджену до +1-3 °С, на 3-5 хв. Реєстрацію ЕКГ і контроль АТ здійснюють перед дослідженням, під час проби і протягом 10-15 хв після її закінчення. Пробу припиняють за появи ішемічних змін ЕКГ, нападу стенокардії, порушень серцевого ритму або виразних побічних реакцій. Пробу вважають позитивною у разі появи депресії або елевації сегмента ST на 1 мм і більше. Для вазоспастичної стенокардії характерна елевація сегмента ST із нападом стенокардії. Інколи як холодову пробу використовують зрошення лівої половини грудної клітки та хребтового краю лівої лопатки хлоретилдом отримання ефекту охолодження (Лутай, Симорот, 1993).

Пробу з гіпервентильацією використовують також для діагностики вазоспастичної стенокардії. Її проводять у ранкові години в положенні хворого лежачи. Пацієнт глибоко дихає з частотою 30-40 дихальних рухів за хвилину протягом 3-5 хв. ЕКГ реєструють перед дослідженням, постійно при проведенні проби і протягом 15-20 хв після її закінчення. Критерії позитивної проби: елевація або депресія сегмента ST на 1 мм і більше та напад стенокардії.

За діагностичним значенням холодова проба та проба з гіпервентильацією поступаються пробі з ергометрином. Їх можна використовувати за наявності клінічних виявів вазоспастичної стенокардії та в ситуаціях, коли проба з ергометрином протипоказана або недоступна.

Ортоstaticна проба слугує для оцінки реакції серцево-судинної системи на швидку зміну положення тіла. При переході з горизонтального у вертикальне зменшуються поступлення крові до правих відділів серця, при цьому підвищуються тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи, ЧСС та загальний периферичний опір. Після 15-хвилинного перебування в горизонтальному положенні пацієнт швидко переходить у вертикальне і стоїть 10 хв без напруження м'язів. У горизонтальному положенні, а потім у вертикальному кожен хвилину, а після закінчення проби на 1, 3, 5 і 10-й хв вимірюють АТ, ЧСС та реєструють ЕКГ.

При пасивній ортоstaticній пробі (тилт-тест) пацієнт після 20-30-хвилинної адаптації в горизонтальному положенні за допомогою спеціального столу пасивно перемищується у напіввертикальне положення (60-80°). Потім протягом 45 хв контролюють АТ, ЧСС і ЕКГ.

У здорових людей під час ортоstaticної проби ЧСС зростає в середньому на 17%, а систолічний АТ знижується на 5-10 мм рт. ст. (Аронов, Лупанов, 2002). Патологічна реакція при проведенні проби виявляється виразним зниженням АТ та неадекватною реакцією ЧСС (надмірне підвищення або поява тривалих пауз ритму).

Таким чином, лікар функціональної діагностики може використовувати в щоденній практичній роботі різноманітні функціональні тести з метою діагностики, зокрема диференціальної. Потрібно зважати на те, що кожен функціональний тест має певні обмеження. Результати бувають не лише позитивними чи негативними, але й хибно-позитивними або хибно-негативними, що може спричинити неправильні висновки та дії. З огляду на це, результати функціонального тесту потрібно зіставляти із клінічними даними та іншими діагностичними дослідженнями.

ШЛЯХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ КАТАСТРОФИ



Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ).

Ефективність застосування розувастатину для профілактики венозної тромбоемболії

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) є поширеною причиною захворюваності та смертності серед пацієнтів. Окрім традиційних чинників, що провокують розвиток ВТЕ (як-то рак), був виявлений зв'язок поширених факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) – зокрема віку, статі, куріння, ожиріння та запалення, з атеросклерозом артерій та ВТЕ. Як показано, статини, широко використовували для профілактики ССЗ, також мають зіставний вплив щодо запобігання ВТЕ. Проте дані, чи відрізняється цей ефект у різних популяціях хворих на основі наявності чи відсутності специфічних чинників ризику ВТЕ, наразі бракує. Р. Joseph et al. провели дослідження, в якому вивчали кореляцію між дією розувастатину та ризиком ВТЕ, а також його ефективність залежно від категорії пацієнтів, стратифікованих за ССЗ і різними факторами ризику, які асоційовані з ВТЕ. Автори виявили, що застосування розувастатину сприяло пропорційному зниженню ризику ВТЕ на 47%, при цьому ефект був стійким як за наявності, так і відсутності клінічних чинників ризику ВТЕ. Отримані результати опубліковані в березні у виданні Cardiovascular Research (2021).

Метааналіз низки додаткових клінічних випробувань показав, що загальне зниження відносного ризику при ВТЕ на тлі терапії статинами (залежно від їх типу) становить 15% (Kunutsor et al., 2017). Ступінь ефективності цих препаратів також залежить від механізмів, за допомогою яких статини запобігають розвитку ВТЕ, як-то протизапальна/антитромботична дія та вторинний ефект від зниження рівня ліпідів. Важливо встановити, чи варіює рівень їх впливу в різних популяціях хворих з огляду на наявність або відсутність специфічних факторів ризику ВТЕ, а також тип статинів. Це допоможе краще розуміти те, як можна найефективніше використовувати статини для запобігання ВТЕ.

Серед досліджень, в яких вивчали вплив статинів, зокрема розувастатину, на ВТЕ в межах профілактики ССЗ, слід відзначити масштабні подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані випробування JUPITER та HOPE-3 (Glynn et al., 2009; Yusuf et al., 2016). Когорти пацієнтів обох досліджень мали різні загальні фактори ризику, пов'язані з ВТЕ, наприклад ступінь системного запалення, вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ). Це було корисним для вивчення того, чи мають певні групи ризику більші переваги для запобігання ВТЕ за допомогою розувастатину.

У даному контексті був проведений об'єднаний метааналіз даних окремих учасників JUPITER та HOPE-3, щоб оцінити ефект розувастатину на ймовірності ВТЕ в осіб із ризиком розвитку ССЗ, а також підгрупах пацієнтів відповідно до демографічних характеристик, чинників ризику ССЗ та інших факторів, що могли призвести до ВТЕ.

Матеріали й методи дослідження Дизайн та критерії включення/виключення

У дослідження JUPITER було включено чоловіків та жінок віком від 50 і 65 років відповідно без клінічних серцево-судинних (СС) проявів, але із підвищеним ризиком ССЗ на основі:

- концентрації С-реактивного білка (CRP) >2,0 мг/л;
- вмісту ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) <3,4 ммоль/л;
- рівня тригліцеридів <5,6 ммоль/л.

Учасники були рандомізовані для отримання розувастатину по 20 мг/добу або плацебо.

До випробування HOPE-3 було зараховано чоловіків та жінок віком від 55 і 65 років відповідно без клінічних СС-проявів, але із проміжним ризиком ССЗ, що ґрунтувалося на наявності щонайменше одного із наступних факторів ризику (у жінок 60-65 років – принаймні двох чинників ризику):

1. Підвищене співвідношення талії та стегон.
 2. Низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).
 3. Куріння.
 4. Дисліпемія.
 5. Сімейний анамнез передчасної ішемічної хвороби серця або наявність легкої ниркової дисфункції.
- Пацієнти були рандомізовані за факторіальною схемою 2x2 для отримання: розувастатину в дозі 10 мг/добу або плацебо; кандесартану/гідрохлорітизиду по 16/12,5 мг або плацебо.

До JUPITER не увійшли учасники з активною онкопатологією протягом попередніх п'яти років (за винятком базально- чи плоскоклітинного раку шкіри), але хворих із діагнозом раку, що виник за п'ять років до скринінгу, було включено у дослідження. До HOPE-3 не було зараховано осіб з іншими серйозними захворюваннями, які могли перешкодити участі або завершенню спостереження, зокрема раком в анамнезі, який міг вплинути на прогноз (за винятком базально- чи плоскоклітинного раку шкіри). Усі пацієнти надали письмову згоду на участь.

Оцінка кінцевих точок

В обох дослідженнях випадки ВТЕ були заздалегідь визначені допоміжними кінцевими точками, як-от тромбоз глибоких вен або емболія легеневої артерії. Перші контрольні візити відбувалися через 13 тижнів у JUPITER та 6 тижнів у HOPE-3, а потім кожні 6 місяців в обох проєктах. За допомогою стандартизованих форм звітів про випадки дослідники мали фіксувати епізоди ВТЕ при кожному візиті. Після виявлення ВТЕ вони заповнювали відповідну форму звіту із зазначенням методу діагностичного підтвердження.

Статистичний аналіз

Базові характеристики пацієнтів були узагальнені у кожному дослідженні окремо та оцінені в кумулятивній досліджуваній популяції. Для основного методу аналізу використовували одноетапний підхід, для якого дані окремих учасників обох досліджень були об'єднані та вивчені за допомогою моделі Кокса, при цьому кластеризацію за випробуваннями включали як випадковий ефект. Також із застосуванням двоетапного підходу R.D. Riley et al. (2010) був виконаний аналіз чутливості щодо загального ризику ВТЕ на тлі статинотерапії, де дані досліджень сумували за допомогою моделі випадкових ефектів.

Окрім того, автори розглянули варіації ефекту розувастатину між підгрупами хворих, стратифікованими за такими вихідними даними:

- демографічні характеристики, як-то вік, стать та етнічна належність;
- фактори ризику ССЗ, а саме артеріальний тиск, ожиріння, рівень CRP, ЛПНЩ, ЛПВЩ та загальний ризик ССЗ за фремінгемською шкалою;
- наявність раку в анамнезі.

Результати були представлені у вигляді відносних ризиків (ВР) із 95% довірчими інтервалами (ДІ). Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими. Окрім того, у загальній когорті хворих було розраховано 5-річний показник NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати) для запобігання одному випадку ВТЕ із використанням методу, описаного

R. Bender et al. (2013). Аналізи проводили за допомогою пакета програм SAS та мови програмування R.

Результати дослідження

Характеристики пацієнтів

Середній вік хворих об'єднаної популяції становив 65,96 року, в якій 58,45% були чоловічої статі. Артеріальну гіпертензію (АГ) в анамнезі мали 49,25% досліджуваних. Середній ІМТ був 27,6 кг/м², рівень ЛПВЩ – 46,4 мг/дл, ЛПНЩ – 113,0 мг/дл, CRP – 3,4 мг/л.

Популяції HOPE-3 та JUPITER відрізнялися за низкою характеристик. Так, когорта JUPITER складалася з більшої частки чоловіків і включала вищий відсоток представників європейської раси та афроамериканців. Середні значення ІМТ і CRP, а також частка пацієнтів з АГ були вищими у JUPITER. До популяції HOPE-3 входив більший відсоток азіатських та латиноамериканських учасників із вищими середнім рівнем холестерину ЛПНЩ та оцінкою ризику за фремінгемською шкалою. У 73,3% хворих ВТЕ було підтверджено шляхом допоміжного діагностичного тестування (як-то компресійне чи доплерівське ультразвукове дослідження, ангіографія, комп'ютерна/магнітно-резонансна томографія, вентиляція і сканування перфузії або ехокардіографія) чи автопсії.

Виникнення ВТЕ

Середній період спостереження для об'єднаної досліджуваної популяції становив 3,62 року: 1,92 та 5,6 року в JUPITER і HOPE-3 відповідно. Під час спостереження 0,46% випадків ВТЕ сталося в об'єднаній популяції, що відповідає частоті подій 0,128 на 100 людино-років. Кількість випадків ВТЕ була більшою в JUPITER порівняно з HOPE-3 (94 і 45 подій відповідно; 0,252 і 0,063 подій на 100 людино-років відповідно).

Під час кумулятивного аналізу даних окремих учасників виявлено, що ризик ВТЕ був нижчим при застосуванні розувастатину порівняно із плацебо (ВР 0,53; 95% ДІ 0,37-0,75) (таблиця). Результати були узгодженими внаслідок об'єднання сукупних даних досліджень за допомогою моделі випадкових ефектів (ВР 0,53; 95% ДІ 0,37-0,75). Це відповідало 5-річному показнику NNT 276 осіб, щоб уникнути події ВТЕ. Також результати були узгодженими, коли аналіз обмежувався лише даними хворих на ВТЕ із документально підтвердженою діагностичною візуалізацією або автопсією (ВР 0,54; 95% ДІ 0,36-0,82).

Аналіз підгруп за демографічними та серцево-судинними факторами ризику

При порівнянні кількості подій ВТЕ у пацієнтів групи плацебо дослідники виявили, що ВТЕ зустрічався частіше у старших вікових групах, серед чоловіків,

представників європейської раси, осіб з ожирінням, у хворих із вищим рівнем високочутливого CRP та пацієнтів із раком в анамнезі. Частота ВТЕ також була вищою в осіб, які приймали антиагреганти, але це, ймовірно, було пов'язано з основними показаннями для їх застосування.

Обговорення

За даними метааналізу Р. Joseph et al. (2021), розувастатин знижував ризик ВТЕ приблизно на 47% в об'єднаній популяції хворих із широким профілем клінічних факторів ризику ВТЕ при первинній профілактиці ССЗ. Ефекти були послідовними у всьому діапазоні вивчених чинників ризику, асоційованих із ВТЕ.

Деякі потенційні механізми, що пояснюють ефекти статинів у запобіганні ВТЕ (інактивація факторів запалення і згортання за рахунок зниження окислених ЛПНЩ, експресії інгібітора активатора плазміногену-1), свідчать про те, що вони можуть бути ефективними лише за наявності певного профілю факторів ризику (Obermayer et al., 2016; Biere-Rafi et al., 2013). Крім того, у різних клінічних випробуваннях повідомлялося про значущі відмінності щодо користі статинотерапії для зниження ризику ВТЕ, але не було зрозуміло, чи пов'язано це з відмінностями у характеристиках досліджуваних популяцій (Kunutsor et al., 2017). У зв'язку із цим об'єднаний метааналіз даних учасників JUPITER та HOPE-3 мав низку переваг.

Завдяки варіаціям у вихідних характеристиках досліджуваних когорт науковці змогли встановити, чи впливають вони на лікування розувастатином при ВТЕ. Так, зниження ймовірності ВТЕ на тлі терапії розувастатином було досить стійким у всіх підгрупах факторів ризику. Користь розувастатину залишалася незмінною, враховуючи вищий ризик ВТЕ за наявності деяких чинників ризику та відсутності провокувальних факторів. Це свідчить про те, що механізм дії, за допомогою якого статини запобігають розвитку ВТЕ, ймовірно, не опосередковувється одним шляхом, який корелює з конкретним фактором ризику (наприклад, запаленням). Відповідно, переваги препаратів можуть бути пов'язані з поєднанням механізмів дії.

Також важливо враховувати, що, незалежно від наявності специфічних факторів ризику ССЗ, учасники JUPITER та HOPE-3 отримали користь від значного зниження частоти загальних серцево-судинних подій при лікуванні статинами. Ефект статинів у межах профілактики ВТЕ є додатковою перевагою для запобігання артеріальним судинним подіям, тому зменшення ймовірності ВТЕ саме по собі не має бути критерієм для визначення того, кому слід призначати статини (Chou et al., 2016).

Висновки

Таким чином, розувастатин асоційований зі зниженням ризику ВТЕ на 47% і ефективний як за наявності, так і відсутності клінічних факторів ризику ВТЕ. Користь розувастатину загалом узгоджується з попередніми даними, отриманими у дослідженнях щодо профілактики ССЗ із застосуванням статинів. Це є додатковими перевагами препарату при запобіганні розвитку артеріальних судинних ускладнень.

Майбутні кумулятивні метааналізи даних окремих хворих на ВТЕ із більшою кількістю клінічних випробувань статинів можуть бути корисними для підтвердження результатів поточного дослідження, на додаток до зниження ризику ВТЕ на тлі лікування у ключових підгрупах пацієнтів.

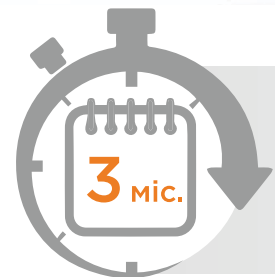
Підготувала **Олена Коробка**

Дослідження	Події/загалом у групі лікування	Події/загалом у групі контролю	ВР (95% ДІ)
HOPE-3	14/6361	31/6344	0,45 [0,24-0,84]
JUPITER	34/8901	60/8901	0,57 [0,37-0,86]
Загалом	48/15262	91/15245	0,53 (0,37-0,75)

0 0,2 0,4 0,6 0,8 1 1,2

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 триметазидина 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 паціє. 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-кетотацил-КоА-тіолазу (3-КАТ), 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, астения. 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

Г.В. Мостбаєв, к. мед. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Синдром обструктивного апное сну та артеріальна гіпертензія

Продовження. Початок на стор. 31

Діагностика

Як було зазначено, СОАС часто не діагностується: 86–95% осіб, виявлених при опитуванні населення із клінічно значущим СОАС, не повідомляли про попередній діагноз СОАС [32].

Метою первинного обстеження хворих, що страждають на АГ та СОАС, є [30]:

- визначення базового рівня пацієнта;
- аналіз наявності ФР;
- оцінка ураження органів-мішеней та потенційно виключених причин СОАС;
- призначення індивідуалізованої терапії;
- визначення прогнозу.

Згідно з науковою позицією АНА, рекомендовано проводити скринінг на СОАС в осіб із резистентною / погано контрольованою АГ, легеневою гіпертензією та рецидивною ФП після кардіоверсії або абляції. У хворих на СН II-IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) із підозрою на розлади дихання під час сну або надмірною денною сонливістю доцільною є оцінка сну. У пацієнтів із такі-бради-синдромом або шлуночковою тахікардією чи у хворих, які перенесли раптову серцеву смерть, та в них підозрюється СОАС, слід також розглянути можливість аналізу апное сну [133].

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012), хворі на резистентну АГ підлягають обстеженню з метою виявлення вторинних причин АГ, зокрема виключення / підтвердження СОАС за наявності скарг на хропіння, апное уві сні та надмірну денну сонливість [2]. СОАС підозрюють на підставі симптомів (рис. 4), а підтверджують шляхом діагностичного тестування [133].

Висока поширеність та коморбідність СОАС у пацієнтів із ССЗ при поєднанні з доказами покращення результатів, настрою і продуктивності роботи під час лікування СОАС є обґрунтуванням для проведення скринінгу СОАС [92, 133]. Доступні підходи включають цілеспрямоване виявлення симптомів СОАС за допомогою анамнезу та використання відповідних опитувальників або приладів для скринінгу [133].

Загальноживані скринінгові опитувальники включають такі, як [34, 68]:

- берлінська анкета;
- опитувальник STOP-BANG;
- опитувальник STOP;
- шкала сонливості Епворта.

Слід звернути увагу на результати дослідження, згідно з якими у пацієнтів із тяжким перебігом СОАС (ІАГ ≥ 30) оцінка за шкалою сонливості Епворта була нижчою в осіб з АГ, ніж із нормотензією. Ця невідповідність може призвести до недооцінки тяжкого ступеня СОАС у хворих на АГ [116].

Тож запідозрити СОАС можна за допомогою простого опитувальника (шкалою сонливості Епворта), а діагноз СОАС встановлюють на основі нічного моніторингу дихання, параметрів сну і серця (з використанням полісомнографії або нічної серцево-респіраторної поліграфії), спрямованих на виявлення обструктивних подій та наступних змін насичення крові киснем [8, 19, 133].

Полісомнографічне дослідження є золотим стандартом діагностики СОАС [69]. Упродовж ночі проводять реєстрацію електроенцефалограми, електрокардіограми, електроокулограми, підборідної електроміограми, хропіння, вимірювання носового та ротового повітряного потоку, дихальних рухів грудної клітки, живота, рухів верхніх кінцівок, насичення крові киснем (пульсоксиметрія), а також відеозапис сну [133].

Діагностичні критерії СОАС

Діагностичне тестування можна проводити за допомогою нічних лабораторних, багатоканальних полісомнографій або домашніх тестів на апное. Згідно з науковою позицією АНА, діагноз встановлюють на основі таких аспектів, як [133]:

1. Наявність у пацієнта нічних порушень дихання (хропіння, сопіння, задишки, пауз у диханні під час сну) чи симптомів денної сонливості/втоми, що викликають незважаючи на достатню можливість для сну, за відсутності інших захворювань та якщо ІАГ або індекс дихальних розладів ≥ 5 .

2. СОАС може бути діагностований за відсутності симптомів, якщо ІАГ або індекс дихальних розладів становить ≥ 15 епізодів/год.

Лікування СОАС

До методів лікування СОАС відносять такі, як CPAP, автотитрувальний APAP (зміна тиску повітря відповідно до характеру дихання), VPAP (подача повітря із різним тиском для вдиху та видиху), адаптивна сервовентиляція, модифікація способу життя, зменшення маси тіла, позиційна терапія, внутрішньоротові пристрої, хірургія/нейростимуляція верхніх дихальних шляхів та бариатрична хірургія [6, 15, 38, 64, 109, 133].

Зміна способу життя і навчання хворих

Особам з ожирінням слід рекомендувати зменшити масу тіла, уникати вживання алкоголю, відмовитись від тютюнокуріння [33, 38, 102, 109, 133]. У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) при оцінці впливу CPAP і зменшення маси тіла у пацієнтів із СОАС та ожирінням було встановлено, що втрата ваги у поєднанні зі CPAP-терапією приводила до зменшення інсулінорезистентності, вмісту тригліцеридів у сироватці крові, а також суттєвішого зниження САТ і середнього добового АТ [33].

Позиційна терапія

Хворим на СОАС не рекомендовано спати на спині. У пацієнтів із позиційно-залежним апное необхідно розглянути застосування спеціального жилету або пристрою (наприклад, Sleep Position Trainer) [133].

Внутрішньоротові пристрої

Найчастіше застосовують ортодонтичні апарати, що висувають нижню щелепу чи утримувачі язика, пристрої, які утримують м'яке піднебіння, і різноманітні силіконові капи [38]. При легкому та помірному СОАС можна рекомендувати пероральні внутрішньоротові пристрої як альтернативу лікуванню CPAP за бажанням хворого або особам, які не переносять CPAP [64, 109, 133]. При використанні внутрішньоротових апаратів відзначено вищу прихильність пацієнтів, ніж на тлі CPAP. Крім того, при їх застосуванні спостерігалось зменшення сонливості, маркерів запалення і зниження АТ [23, 64, 133].

У метааналізі семи досліджень І.Н. İftikhar et al. показано, що лікування за допомогою внутрішньоротових пристроїв (наприклад, підйомників м'якого піднебіння, апаратів для утримання язика, просування нижньої щелепи) було ефективним для зниження АТ. Так, об'єднана оцінка середнього зниження САТ становила 2,7 мм рт. ст. (95% ДІ від -0,8 до -4,6; $p=0,04$), ДАТ – 2,7 мм рт. ст. (95% ДІ від -0,9 до -4,6; $p=0,004$) та середнього АТ – 2,4 мм рт. ст. (95% ДІ від -4,01 до -0,80; $p=0,003$). Автори зазначають, що більшість досліджень були обсерваційними, тому для підтвердження впливу внутрішньоротових пристроїв на АТ необхідні більша кількість РКД із залученням ширшої когорти пацієнтів та триваліший період лікування [64].

За даними метааналізу 51 дослідження також продемонстровано, що застосування як CPAP, так і пристроїв просування нижньої щелепи пов'язане зі зниженням АТ. При використанні апаратів для просування нижньої щелепи у хворих на СОАС порівняно із групою контролю (відсутність лікування чи плацебо) спостерігалось [23]:

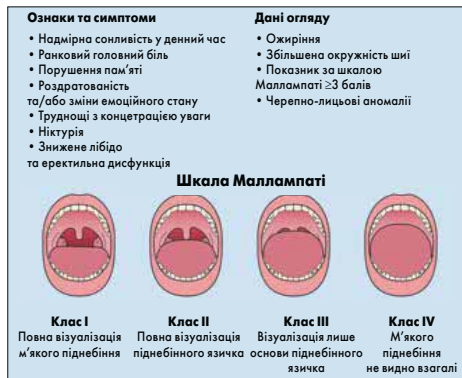


Рис. 4. Симптоми та діагноз СОАС

Примітка: Адаптовано за Y. Yeghiazarians et al. [133].

- зниження САТ на 2,1 мм рт. ст. (95% ДІ 0,8–3,4; $p=0,008$);
- зниження ДАТ на 1,9 мм рт. ст. (95% ДІ 0,5–3,2; $p=0,008$).

Однак, за даними дослідження T.L. Giles et al. виявлено, що CPAP-терапія ефективніша у зменшенні дихальних порушень порівняно із внутрішньоротовими пристроями. Так, CPAP-терапія приводила до значного зменшення ІАГ, поліпшення якості сну пацієнтів, сатурації та добового АТ [55].

Оперативне лікування

Проведення увулопалатофарингопластики, тонзилектомії або щелепно-лицьової хірургії покращує клінічні результати. Зокрема, знижується рівень смертності, СС-ризик, зменшуються симптоми, поліпшується якість життя хворих тощо [6, 38, 133].

Імплантація стимулятора під'язикового нерва та бариатрична хірургія

R.C. Dedhia et al. виявили, що стимуляція під'язикового нерва зумовлювала значне поліпшення об'єктивних та суб'єктивних ознак тяжкості СОАС [38].

Бариатричну хірургію використовують у пацієнтів з ІМТ ≥ 35 кг/м² та СОАС, що асоційована з ожирінням [133].

Лікування CPAP

Відповідно до настанов щодо лікування СОАС Американської академії медицини сну (AASM) та Європейського респіраторного товариства (ERS), CPAP-терапія є золотим стандартом лікування [100, 102]. Для даного методу застосовують апарати, які створюють постійний позитивний тиск у дихальних шляхах, що дозволяє зберігати їх у відкритому стані та запобігає спадінню. Пацієнтам із діагнозом СОАС помірного й тяжкого ступеня рекомендоване лікування CPAP із метою зменшення сонливості, покращення якості життя, зниження АТ тощо [102, 133]. Згідно з настановою AASM (2019) щодо ведення дорослих із СОАС за допомогою позитивного тиску (РАР) у дихальних шляхах, клініцисти мають використовувати CPAP або APAP для постійного лікування СОАС і розглянути призначення РАР порівняно з відсутністю терапії в осіб із коморбідними СОАС та АГ [102].

CPAP наразі є ефективною терапевтичною стратегією у пацієнтів із СОАС, хоча прихильність досі неоптимальна, є великим низькою і становить 30–60% [38, 100, 129]. РАР/CPAP приводить до клінічно значущого зниження тяжкості СОАС, а саме [55, 66, 102, 104, 115, 132]:

- зменшує кількість обструктивних подій, індексу десатурацій та фрагментації сну;
- зменшує денну сонливість, депресію (за шкалою сонливості Епворта);
- покращує якість життя, когнітивні функції;
- знижує АТ;
- зменшує/уповільнює темпи погіршення когнітивних функцій та може знижувати ризик розвитку деменції;
- знижує частоту дорожньо-транспортних подій (ДТП).

Саме тому використання РАР/CPAP є надзвичайно важливим у пацієнтів із СОАС [13]. Ефекти CPAP-терапії наведені на рисунку 5 [66].

Вплив CPAP-терапії на АТ

У пацієнтів з АГ, яка є вторинною щодо СОАС, контроль АТ можна покращити, якщо апное сну ефективно лікується CPAP. При цьому слід враховувати причинно-наслідкові зв'язки між СОАС та АГ, а зниження тяжкості СОАС безпосередньо впливатиме на тяжкість або розвиток АГ [103, 113]. За даними досліджень здебільшого виявлено, що CPAP-терапія приводить до зниження АТ, частоти серцевих скорочень, ризику розвитку ССЗ, а також пов'язаної з цим смертності [66]. Лікування може впливати на АТ за допомогою декількох механізмів, зокрема зменшення активності симпатичної нервової системи [66, 113].

У всіх випадках СОАС CPAP залишається основною використовуваною терапією, але її вплив на зниження АТ у пацієнтів з АГ та СОАС суперечливий [6, 15, 55, 59, 85, 71, 95]. В одних дослідженнях продемонстровано позитивний ефект лікування на рівень АТ, в інших же виявлено відсутність впливу, або зміни рівня АТ були статистично незначущі [14, 15, 27, 40, 47, 61, 84, 95, 132]. У таблиці представлені результати досліджень щодо ефекту CPAP на АТ в осіб із СОАС та АГ.

Лікування CPAP знижує АТ і покращує його контроль у пацієнтів, які страждають на порушення дихання під час сну (при використанні CPAP ≥ 4 год/ніч) [48, 85]. За даними випробувань, CPAP-терапія зменшувала нічний викид катехоламінів і наслідок цього – підйом АТ, але загальне зниження АТ було незначним (1,3–3 мм рт. ст.) [59, 71]. Незважаючи на це, CPAP покращує серцево-судинний та цереброваскулярні наслідки шляхом зменшення смертності внаслідок інсульту на 6–8% та ІХС – на 4–5% [78, 125].

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 31

За результатами обсерваційного дослідження, лікування СРАР пов'язане з достовірним зниженням нефатальних (нефатальний ІМ та інсульт, аортокоронарне шунтування, перкутанна коронарна ангіопластика) та фатальних (смерть від ІМ чи інсульту) СС-подій у чоловіків із тяжким СОАС [87].

Однак, за даними роботи R.D. McEvoy et al., СРАР-терапія не запобігла розвитку СС-ускладнень у пацієнтів із помірним/тяжким СОАС та встановленими ССЗ [92]. В Іспанії F. Barbé et al. провели багаточентрове РКД за участю 725 пацієнтів із СОАС (ІАГ ≥ 20 подій/год), в яких була відсутня денна сонливість. Було продемонстровано, що призначення СРАР порівняно із групою без даної терапії не привело до статистично значущого зниження частоти випадків АГ або СС-подій (як-от нефатальний ІМ та інсульт, транзиторна ішемічна атака, госпіталізація із приводу нестабільної стенокардії чи аритмії, СН та раптова серцева смерть) [15].

Цікаві результати отримані у дослідженні D.S. Møller et al., відповідно до яких тривале лікування СРАР (упродовж 14 місяців) зумовлювало зниження АТ, що корелювало зі зменшенням вмісту реніну ($r=0,76$ до $0,92$; усі $p<0,01$) і ангіотензину ІІ у плазмі крові ($r=0,58$ до $0,81$; усі $p<0,05$) [94]. За наявними даними, при СРАР-терапії спостерігалось значне збільшення оксиду азоту в сироватці крові після застосування СРАР ($p=0,01$) та зменшення продукції активних форм кисню [65, 114]. У групі хворих на СОАС, які отримували лікування СРАР упродовж чотирьох місяців, мало місце зменшення каротидно-феморальної швидкості поширення пульсової хвилі, концентрації С-реактивного білка та катехоламінів, тоді як зміни у контрольній групі (без СРАР-терапії) не були значущими [42].

Результати випробування M.A. Martinez-Garcia et al. показали, що лікування СРАР в осіб із погано контрольованою АГ та СОАС суттєво знижувало САТ (на $5,2$ мм рт. ст.), особливо нічні значення (на $6,1$ мм рт. ст.), але не ДАТ. Окрім того, на СРАР-терапії значно збільшились відсоток пацієнтів із нормалізацією нічного профілю АТ (з $9,1$ до $36,4\%$) [90]. Також доступні дані, що СОАС дещо зменшує середній добовий АТ та нічну варіабельність АТ (beat-by-beat) за рахунок відсутності нічного раптового підвищення. У деяких хворих лікування СОАС змінює профіль АТ non-dipping на dipping, а усунення варіабельності АТ знижує СС-ризик [88]. Однак метааналіз РКД M. Alajami et al. показав, що ефекти СРАР на АТ були незначними і статистично незначущими [7].

За даними метааналізу 12 РКД, проведеного P. Naentjens et al., лікування СРАР приводило до зниження добового амбулаторного середнього АТ на $1,69$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-2,69$ до $-0,69$) за суттєвішого зниження середнього АТ у пацієнтів із тяжким ступенем СОАС та кращим ефективним використанням СРАР вночі. При проведенні метареґресійного аналізу встановлено очікуване зниження добового середнього АТ на $1,39$ мм рт. ст. за кожне збільшення на 1 год ефективного застосування СРАР ($p=0,01$), яке сприяє кращому прогнозу з точки зору несприятливих СС-подій [59].

Метааналіз випадкових ефектів (29 РКД) у групі СРАР порівняно із пасивним лікуванням (фіктивний СРАР, таблетки плацебо, консервативні заходи) продемонстрував середню різницю САТ та ДАТ $2,6\pm 0,6$ і $2,0\pm 0,4$ мм рт. ст. відповідно ($p<0,001$). Зниження САТ і ДАТ при добовому амбулаторному моніторингу спостерігали також C. Fava et al. Середня різниця САТ та ДАТ становила $2,2\pm 0,7$ і $1,9\pm 0,6$ мм рт. ст. вдень та $3,8\pm 0,8$ і $1,8\pm 0,6$ мм рт. ст. вночі відповідно. При проведенні метареґресійного аналізу вищий вихідний ІАГ був пов'язаний із більш значущим середнім зниженням САТ ($\beta\pm SE$; $0,08\pm 0,04$) [48].

Згідно з результатами метааналізу 51 дослідження D.J. Bratton et al., лікування СРАР асоціювалося зі зниженням САТ на $2,5$ мм рт. ст. (95% ДІ $1,5$ - $3,5$; $p<0,001$) та ДАТ — на $2,0$ мм рт. ст. (95% ДІ $1,3$ - $2,7$; $p<0,001$) порівняно з контролем (відсутність лікування чи плацебо). Збільшення середнього використання СРАР на 1 год/ніч корелювало з додатковим зниженням САТ на $1,5$ мм рт. ст. (95% ДІ $0,8$ - $2,3$; $p<0,001$) і ДАТ — на $0,9$ мм рт. ст. (95% ДІ $0,3$ - $1,4$; $p=0,001$) [23]. При виконанні метааналізу 7 РКД у трьох мало місце зниження ДАТ у хворих на СОАС на тлі лікування СРАР, а у чотирьох не спостерігалось суттєвої різниці у впливі СРАР на АТ при порівнянні груп хворих, що отримували / не отримували СРАР [93].

За результатами метааналізу 16 РКД, проведеного A.S. Schein et al., застосування СРАР приводило до зниження:

- офісного САТ (на $3,20$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-4,67$ до $-1,72$) та ДАТ (на $2,87$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-5,18$ до $-0,55$);
- нічного САТ (на $4,92$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-8,70$ до $-1,14$);
- середньодобового АТ (на $3,56$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-6,79$ до $-0,33$);
- середньонічного АТ (на $2,56$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-4,43$ до $-0,68$);
- середньодобового ДАТ (на $3,46$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-6,75$ до $-0,17$).

Однак істотних змін денного САТ і ДАТ не спостерігалось [113].

Метааналіз 7 РКД X. Hu et al. показав, що лікування СРАР асоційоване зі зниженням добового амбулаторного САТ (на $2,32$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-2,82$ до $-1,14$) і ДАТ (на $1,98$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-2,82$ до $-1,14$). Терапія СРАР зумовлювала суттєвіше зниження нічного САТ, ніж денного АТ. Аналіз підгрупи продемонстрував, що пацієнти з резистентною АГ або ті, хто отримували антигіпертензивні препарати, мали виразніший ефект СРАР. Згідно з метареґресійним аналізом, прихильність до СРАР, вік та вихідний рівень САТ позитивно корелювали зі зниженням добового ДАТ, але не САТ [62].

Відповідно до метааналізу, проведеного експертами AASM, терапія РАР в осіб із помірним/тяжким СОАС та АГ пов'язана із клінічно значущим зниженням нічного САТ та ДАТ на $3,9$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-6,5$ до $-1,4$) і $3,0$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-5,3$ до $-0,8$) відповідно та денного САТ/ДАТ — на $2,7$ і $2,4$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-4,9$

до $-0,5$ та від $-3,9$ до $-0,9$) відповідно. Крім того, терапія РАР корелювала із клінічно значущим зниженням добового САТ і ДАТ на $2,5$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-4,3$ до $-0,8$) та $2,2$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-3,4$ до $-1,0$) відповідно та середньодобового АТ на $2,2$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-3,6$ до $-0,7$). Загалом аналіз показав, що використання РАР знижує АТ у хворих на СОАС і АГ [102].

При використанні СРАР-терапії відзначають індивідуальні відмінності у зниженні АТ. Виявлено сприятливий вплив лікування СРАР на зниження АТ залежно від особливостей гіпертензивних пацієнтів [70].

Детермінанти ефективного зниження АТ при застосуванні СРАР-терапії у гіпертензивних пацієнтів із СОАС [70]

Характеристика

1. Ожиріння (збільшення ІМТ)
2. АТ

- вищий рівень АТ перед лікуванням
- нелікована АГ
- нічна АГ
- резистентна АГ

Фактори СОАС

1. Тяжкий СОАС (ІАГ >30)
2. СОАС із денною сонливістю

Фактори СРАР

1. Адекватна прихильність до СРАР, використання >3 год/ніч
2. Тривале застосування СРАР
3. Ефективність СРАР (зниження ІАГ $>50\%$)

Вплив СРАР на АТ при резистентній АГ

Використання СРАР протягом двох місяців в осіб із СОАС та резистентною АГ супроводжувалося зниженням середньодобового САТ та ДАТ на $11,0\pm 4,4$ і $5,7\pm 2,5$ мм рт. ст. відповідно. Крім того, як нічні, так і денні значення САТ суттєво знизилися (на $14,4\pm 4,4$ та $9,3\pm 3,9$ мм рт. ст. відповідно), а ДАТ вночі знизився на $7,8\pm 3,0$ мм рт. ст. [82]. У дослідженні T.A. Dernaika et al. встановлено, що при лікуванні СРАР середня різниця середнього АТ становила $-5,6$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-2,0$ до $-8,7$; $p=0,03$) у групі хворих на резистентну АГ та $-0,8$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-2,9$ до $3,3$; $p=0,53$) у пацієнтів із контрольованим АТ наприкінці тримісячного періоду спостереження. Необхідно зазначити, що застосування СРАР-терапії дозволило зменшити кількість антигіпертензивних препаратів у 71% осіб із резистентною АГ, але істотно не змінило режиму терапії у контрольній групі [40].

Згідно з результатами метааналізу 5 РКД L. Liu et al., сукупні зміни після лікування СРАР у пацієнтів із СОАС та резистентною АГ, за даними 24-годинного амбулаторного моніторингу САТ та ДАТ, становили $-4,78$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-7,95$ до $-1,61$) та $-2,95$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-5,37$ до $-0,53$) на користь групи СРАР. СРАР-терапія також була пов'язана зі зниженням нічного ДАТ (середня різниця — $1,53$ мм рт. ст., 95% ДІ від $-3,07$ до 0) [80]. Однак в іншому дослідженні було показано, що лікування СРАР упродовж п'яти місяців не мало значущого впливу на АТ в осіб із резистентною АГ та помірним/тяжким СОАС [95].

Метааналіз, проведений експертами AASM у хворих на СОАС (помірний/тяжкий) та резистентну АГ продемонстрував, що ефект терапії РАР був клінічно значущим. На тлі лікування СРАР спостерігалось зниження нічного САТ і ДАТ (на $3,3$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-6,1$ до $-0,4$) та $2,2$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-4,4$ до $0,0$) відповідно, денного ДАТ (на $1,1$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-3,4$ до $+1,1$) та добового САТ/ДАТ (на $2,2$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-5,1$ до $0,8$ і $2,1$ мм рт. ст.; 95% ДІ від $-4,1$ до $0,0$) відповідно, а також незначуще зниження денного САТ. Загалом аналіз показав, що використання РАР зменшує нічний і середній добовий АТ у дорослих переважно із помірним та тяжким СОАС і резистентною АГ [102].

Насамкінець, згідно з результатами РКД за участю 60 пацієнтів із резистентною АГ та помірним/тяжким СОАС, проведеного E. Warchol-Celinska et al., ниркова дисфункція значно знижувала офісний та амбулаторний АТ через 3 і 6 місяців після процедури, за помірним зменшення тяжкості СОАС [128].

Таким чином, результати РКД показали, що використання РАР-терапії знижує АТ у хворих на СОАС, особливо помірний і тяжкий [102]. Хоча загальна користь СРАР щодо зниження АТ є незначною, вигода на індивідуальній основі може бути суттєвою. Загалом АТ знижується більшою мірою у тих пацієнтів, які мають тяжкий СОАС, в осіб із резистентною АГ та при тривалішому використанні СРАР [15, 46, 84, 90]. Відповідно, слід застосовувати СРАР як для поліпшення денних симптомів СОАС, так і для зниження АТ, враховуючи той факт, що ступінь користі значно відрізнятиметься.

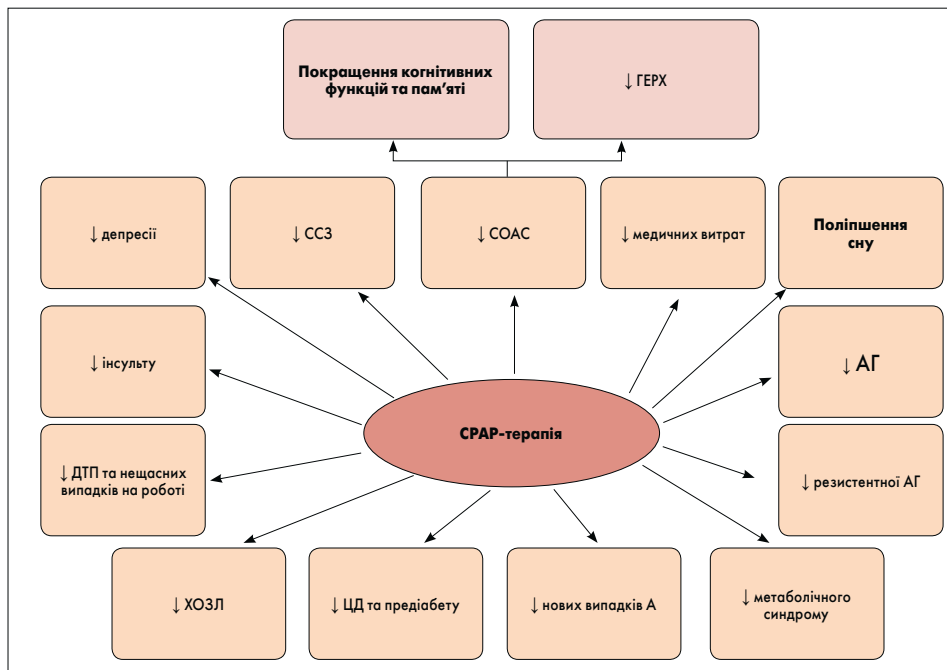


Рис. 5. СРАР-терапія та її сприятливі ефекти

Примітки: GERX — гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ХОЗЛ — хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптовано за S. Jehan et al. [66].

Відмінності у результатах досліджень слід тлумачити обережно, з огляду на відмінності у дизайні, включення гетерогенних груп хворих та характеристики СОАС (які можуть по-різному впливати на зниження АТ під впливом терапії РАР), різну тривалість терапії СРАР і комбінації хворих, варіації у режимі лікування РАР [102, 110].

Оскільки природа АГ є багатфакторною, ефект від СРАР ще має бути встановлено [6]. Покращення прихильності до лікування СРАР сприяє більш значущому зниженню АТ, проте залишається неясним, чи це відображає ефект від РАР-терапії чи дотримання пацієнтами терапії в цілому [62, 63, 102].

Антигіпертензивна фармакотерапія

Лікування АГ при СОАС зазвичай потребує як антигіпертензивної медикаментозної терапії, так і лікування СОАС [6, 88]. Початкові кроки при веденні хворих на АГ спрямовані на [30, 130]:

- визначення ФР;
- встановлення ураження органів-мішеней;
- оцінку наявності супутніх захворювань.

Вплив антигіпертензивних препаратів на тяжкість СОАС неоднозначний. Тільки у декількох дослідженнях порівнювали різні антигіпертензивні препарати, однак доказовість була низькою через невелику кількість пацієнтів [100]. Також у малій кількості випробувань порівнювали ефективність щодо зниження АТ СРАР та антигіпертензивних препаратів [105, 124].

J.L. Pépin et al. у РКД із перехресним дизайном вивчали дію валсартану та СРАР-терапії у хворих на СОАС та АГ, які раніше не лікувалися. Зміна середньодобового АТ становила $-2,1 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) при СРАР та $-9,1 \pm 7,2$ мм рт. ст. на тлі приймання валсартану ($p < 0,001$), з різницею $-7,0$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-10,9$ до $-3,1$; $p < 0,001$). Відмінності були значущими не тільки вдень, але й уночі: зміна середнього АТ вночі при СРАР становила $-1,3 \pm 4,6$ мм рт. ст. (незначуще) та $-7,4 \pm 8,4$ мм рт. ст. при застосуванні валсартану ($p < 0,001$), різниця була $-6,1$ мм рт. ст. (95% ДІ від $-10,8$ до $-1,4$; $p < 0,05$). Таким чином, хоча при лікуванні СРАР мало місце зниження АТ, застосування валсартану чинило у чотири рази вищий антигіпертензивний ефект, ніж СРАР [105].

За даними іншого дослідження, приймання лозартану значно знижувало САТ, ДАТ та середній АТ в обох групах (без СОАС на 12,6; 7,2 та 9,0 мм рт. ст.; із СОАС на 9,8; 5,7 та 6,1 мм рт. ст. відповідно). Додаткове лікування СРАР несуттєво змінило значення середньодобового АТ, але знизило нічний САТ на 4,7 мм рт. ст. Усі середньодобові показники АТ значно знизилися у пацієнтів із СОАС, які застосовували СРАР принаймні 4 год/ніч. Тож зниження АТ на тлі використання лозартану було меншим в осіб із СОАС, ніж без СОАС. Додаткова терапія СРАР не привела до значних змін у добових показниках АТ, за винятком пацієнтів, які ефективно використовували СРАР (>4 год/ніч) [124].

Таким чином, ці дослідження продемонстрували, що поєднання антигіпертензивних ліків та СРАР має додатковий позитивний вплив на АТ в осіб із СОАС, але ефект суттєвий тоді, коли пацієнт має високу прихильність до СРАР-терапії. Незважаючи на те, що СРАР знижує рівень АТ, антигіпертензивну фармакотерапію показано хворим на СОАС та АГ, оскільки вона значно знижує АТ порівняно з лікуванням СРАР [13]. До того ж проведений систематичний огляд і метааналіз 5 РКД та шести проспективних досліджень показав, що антигіпертензивні засоби чинять статистично значуще, хоча і несуттєве, зменшення тяжкості СОАС, яке може бути виразнішим при застосуванні діуретиків [75].

Лікування АГ включає поради щодо модифікації способу життя, як-то зменшення маси тіла при ожирінні, регулярні фізичні вправи, відмова від куріння, помірне вживання алкоголю та низькокалорійна дієта (зокрема, обмеження натрію, збільшення споживання фруктів і овочів), а також застосування антигіпертензивної фармакологічної терапії [66, 130]. Антигіпертензивні препарати призначають відповідно до рекомендацій ESC та ESH 2018 р. [130].

Існує точка зору, що оскільки АГ при СОАС може розвиватися, зокрема, внаслідок вивільнення катехоламінів у результаті активації симпатичної нервової системи та РААС, призначення β -блокаторів та антагоністів альдостерону може бути оптимальним варіантом лікування [6]. До того ж антагоніст альдостерону спіронолактон ефективний у зменшенні тяжкості СОАС та зниженні АТ у пацієнтів із резистентною АГ та СОАС [53, 131].

Висновки

Таким чином, СОАС асоційований із підвищенням загального рівня смерті та серцево-судинної захворюваності й летальності. СОАС і АГ – захворювання, що взаємопов'язані: СОАС часто діагностують у пацієнтів з АГ, а АГ своєю чергою поширена при СОАС, що потребує широкого впровадження скринінгу на наявність СОАС в осіб з АГ. Хворі на АГ, які мають ФР

Таблиця. Вплив СРАР-терапії на АТ у пацієнтів із СОАС				
Дослідження	Популяція хворих	Тривалість дослідження	Лікування	Ключові висновки
F. Campos-Rodriguez et al., 2006 [27]	68 хворих на СОАС і АГ	4 тижні	Терапевтичний або субтерапевтичний СРАР	Не встановлено статистично значущого зниження АТ при лікуванні СРАР у пацієнтів із СОАС та АГ
J. Duran-Cantolla et al., 2010 [47]	340 пацієнтів із нелікованою АГ та ІАГ >15 /год	3 місяці	СРАР і фіктивний СРАР	У хворих, що отримували СРАР-терапію, за даними амбулаторного моніторингу АТ відзначали зниження середнього добового АТ на 1,5 мм рт. ст. (95% ДІ 0,4-2,7; $p=0,01$), середнього добового САТ на 2,1 мм рт. ст. (95% ДІ 0,4-3,7; $p=0,01$), ДАТ на 1,3 мм рт. ст. (95% ДІ 0,2-2,3; $p=0,02$) та нічного ДАТ на 2,1 мм рт. ст. (95% ДІ 0,5-3,6; $p=0,01$)
F. Barb et al., 2010 [14]	359 осіб з АГ та ІАГ 45 ± 20 /год, без денної сонливості (за шкалою сонливості Епворта – 7 ± 3)	1 рік	СРАР і консервативне лікування	У хворих, що отримували лікування СРАР, спостерігалось зниження САТ на 1,89 (95% ДІ -3,90; 0,11; $p=0,0654$), ДАТ на 2,19 мм рт. ст. (95% ДІ 3,46; -0,93; $p=0,0008$). Зниження АТ було виразнішим у пацієнтів, які застосовували СРАР $>5,6$ год/ніч
L. Lozano et al., 2010 [84]	75 хворих на резистентну АГ з ІАГ щонайменше 15/год	3 місяці	СРАР і консервативне лікування	У хворих, що отримували СРАР-терапію, при амбулаторному моніторингу АТ виявлено зниження середнього добового ДАТ на 4,9 мм рт. ст. ($p=0,027$). У пацієнтів при СРАР $>5,8$ год/ніч спостерігалось суттєвіше зниження денного ДАТ на 6,12 мм рт. ст. (95% ДІ -1,45; -10,82; $p=0,004$), добового ДАТ на 6,98 мм рт. ст. (95% ДІ -1,86; -12,1; $p=0,009$) та добового САТ на 9,71 мм рт. ст. (95% ДІ -0,20; -19,22; $p=0,046$). Кількість осіб із dipping-профілем АТ у цій групі хворих значно зросла (51,7 vs 24,1%; $p=0,008$)
L.F. Drager, et al., 2011 [45]	36 осіб із нелікованим тяжким СОАС (ІАГ 56 ± 22 події/год), високим нормальним АТ і маскованою АГ	3 місяці	СРАР і група без лікування	У хворих на СРАР-терапії при амбулаторному моніторингу АТ спостерігалось зниження офісного САТ ($p=0,001$), денного і нічного АТ ($p < 0,05$). Відзначено значне зниження частоти високого нормального АТ (із 94 до 55%; $p=0,02$) та маскової АГ (із 39 до 5%; $p=0,04$)
M.A. Martinez-Garcia et al., 2012 [89]	210 пацієнтів із резистентною АГ та ІАГ не менш ніж 15/год	3 місяці	СРАР і консервативне лікування	У хворих на лікуванні СРАР мало місце вищий відсоток dipping-профілю АТ. У пацієнтів із прихильністю до СРАР-терапії >4 год/ніч отримане зниження САТ і ДАТ на 5,5 та 4,2 мм рт. ст. відповідно
M.A. Martinez-Garcia et al., 2013 [91]	194 хворих на резистентну АГ з ІАГ ≥ 15 /год	12 тижнів	СРАР і консервативне лікування	У хворих, що використовували СРАР-терапію порівняно з консервативним лікуванням, відзначали покращення нічного профілю АТ (dipping) – 35,9 vs 21,6% (скореговане ВШ 2,4; 95% ДІ 1,2-5,1; $p=0,02$). Пацієнти з прихильністю до СРАР-терапії >4 год/ніч показали зниження середнього добового АТ на 3,1 мм рт. ст. (95% ДІ 0,6-5,6; $p=0,02$) та середнього добового ДАТ на 3,2 мм рт. ст. (95% ДІ 1,0-5,4; $p=0,005$), але не САТ. Виявлено позитивний зв'язок між годинами застосування СРАР та зниженням добового середнього АТ ($r=0,29$; $p=0,006$), САТ ($r=0,25$; $p=0,02$) і ДАТ ($r=0,30$; $p=0,005$)
C.M. Hoyos et al., 2015 [61]	38 хворих	8 тижнів	СРАР і фіктивний СРАР	СРАР-терапія привела до зниження центрального САТ (середня різниця: $-4,1$ мм рт. ст.; $p=0,003$), центрального ДАТ ($-3,9$ мм рт. ст.; $p=0,0009$), периферичного САТ ($-4,1$ мм рт. ст.; $p=0,004$) та периферичного ДАТ ($-3,8$ мм рт. ст.; $p=0,001$). Тож зниження центрального і периферичного АТ при лікуванні СРАР не залежало від часу доби. На відміну від цього, помірне зменшення жорсткості артерій після СРАР спостерігалось лише вранці
Z. Huang et al., 2015 [63]	66 осіб із СОАС (помірним/тяжким), АГ та ІХС	36 місяців	СРАР (середня тривалість застосування – $4,3 \pm 1,2$ год/добу)	Встановлено істотне зниження САТ і ДАТ від початкового рівня на 5,6 (95% ДІ 3,0-8,1; $p < 0,001$) та 3,0 мм рт. ст. (95% ДІ 0,8-5,3; $p=0,009$) відповідно. Денна сонливість за шкалою сонливості Епворта значно зменшилась. Вихідні ІМТ, середній АТ та прихильність до СРАР незалежно корелювали зі зниженням середнього АТ та були незалежними предикторами зниження АТ при лікуванні СРАР
D.J. Bratton et al., 2014 [24]	1206 (метааналіз 4 досліджень)	–	СРАР	Хоча лікування СРАР зменшує тяжкість СОАС та сонливість ($p < 0,001$), не встановлено сприятливого впливу на АТ у пацієнтів із мінімально симптоматичним СОАС, за винятком тих, хто застосовував СРАР >4 год/ніч. Зниження ДАТ становило 1,4 мм рт. ст. (95% ДІ від $-2,5$ до $-0,4$; $p=0,008$)
M.C. Yang et al., 2015 [132]	121 особа	4 роки	СРАР і відсутність СРАР	У хворих, які не отримували лікування СРАР, встановлено значне збільшення індексу десатурації та підвищення АТ. У пацієнтів із високою прихильністю до СРАР-терапії (використання СРАР ≥ 4 год/ніч упродовж $\geq 70\%$ відстежуваних ночей) показане значне зменшення денної сонливості, ІАГ, індексу десатурації та АТ. Хоча ІАГ також значно знизилась після лікування СРАР в осіб із низьким комплаєнсом, у цій групі хворих АТ залишався без змін. Таким чином, СРАР-терапія чинила сприятливий ефект як на якість сну, так і на АТ лише у пацієнтів із СОАС та високою прихильністю до СРАР, а в осіб із низьким комплаєнсом виявлено позитивний вплив на ІАГ, але не АТ
J.R. Carter et al., 2016 [31]	17 осіб із СОАС та синдромом ожиріння/гіповентиляції	6 тижнів	РАР	Спостерігалось зниження середнього нічного, але не денного АТ. Встановлено зменшення кількості епізодів раптового підвищення АТ вночі за 1 год ($p < 0,05$). Дотримання РАР-терапії протягом 6 тижнів суттєво корелювало зі скороченням епізодів раптового підвищення САТ ($r=0,713$; $p=0,001$) та ДАТ ($r=0,497$; $p=0,043$). Це поліпшення регуляції АТ вночі було виразнішим у пацієнтів із більшою прихильністю до лікування РАР

СОАС та симптоми чи ознаки, асоційовані зі збільшенням поширеності СОАС (наприклад, СН, перенесений інсульт, ФП, АГ, ЦД), мають проходити обстеження на предмет обструктивних дихальних подій під час сну. В осіб з АГ лікарі повинні звертати увагу на ознаки/симптоми, характерні для СОАС, проводити діагностику і призначати відповідне лікування для покращення контролю АТ, якості життя та прогнозу таких хворих.

Ефективнішим лікуванням АГ у хворих на СОАС є комбіноване застосування антигіпертензивних препаратів разом із СРАР-терапією, що продемонструвало

значний адитивний вплив на АТ. Своєю чергою лікування СРАР чинить сприятливий ефект на ознаки і симптоми СОАС, тим самим покращуючи самопочуття пацієнтів із СОАС і АГ. Вплив СРАР-терапії на АТ помірний, але навіть незначне зниження АТ може впливати на запобігання розвитку СС-подій.

Насамкінець важливо підкреслити, що з пацієнтами необхідно проводити навчання щодо підвищення прихильності до призначеного лікування, зокрема СРАР-терапії, тривалість якої впливає на зниження АТ.

Список літератури знаходиться в редакції



ПІДБЕРИ КЛЮЧ ДО ЕФЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
ДОВЕДЕНА

✓ **НАЙБІЛЬШИЙ ВИБІР
КОМБІНАЦІЙ З ВАЛСАРТАНОМ
ВІД ВІТЧИЗНЯНОГО ВИРОБНИКА¹**



АДЕНІЗ

валсартан

АДЕНІЗ-Н

валсартан/
гідрохлоротіазид

АДЕНІЗ-АМ

валсартан/
амлодіпін

АДЕНІЗ-ТРІО

валсартан/амлодіпін/
гідрохлоротіазид

Скорочені інструкції для медичного застосування лікарських засобів АДЕНІЗ, АДЕНІЗ-Н, АДЕНІЗ-АМ, АДЕНІЗ-ТРІО, табл.

АДЕНІЗ. Склад: valsartan; 1 таблетка містить 80 мг або 160 мг валсартану. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Валсартан. Код АТХ C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Серцева недостатність. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до валсартану або до будь-якої допоміжної речовини та інші. **Спосіб застосування та дози.** Артеріальна гіпертензія. Рекомендована початкова доза лікарського засобу АДЕНІЗ становить 80 мг 1 раз на добу. Діти. АДЕНІЗ можна застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. **Побічні реакції.** З боку судинної системи: ортостатична гіпотензія. З боку нервової системи: постральне запаморочення та інші. **Термін придатності.** 3 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Р.П. UA/17796/01/01, UA/17796/01/02.

АДЕНІЗ-Н. Склад: valsartan, hydrochlorothiazide; 1 таблетка містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану і 25 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати блокаторів рецепторів ангіотензину II. Блокатори рецепторів ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Комбінація з фіксованою дозою лікарського засобу АДЕНІЗ-Н призначена для пацієнтів, артеріальний тиск у яких відповідно не регулюється монотерапією валсартаном або гідрохлоротіазидом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу АДЕНІЗ-Н або до інших похідних сульфонамідів; та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу АДЕНІЗ-Н – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. **Побічні реакції.** Небажані реакції валсартану/гідрохлоротіазиду. З боку нервової системи: часто – головний біль, втома, запаморочення; та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Р.П. UA/18175/01/01, UA/18175/01/02, UA/18175/01/03.

АДЕНІЗ-АМ. Склад: valsartan, amlodipine; 1 таблетка містить: 80 мг валсартану та амлодіпіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодіпін, або 160 мг валсартану та амлодіпіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодіпін, або 160 мг валсартану та амлодіпіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодіпін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), комбінації. Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та блокатори кальцієвих каналів. Валсартан та амлодіпін. Код АТХ C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дігідропіридину або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу; та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль, запаморочення частіше. З боку судин: гіпотензія частіше та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Р.П. UA/18176/01/01, UA/18176/01/02.

АДЕНІЗ-ТРІО. Склад: valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide; 1 таблетка містить: 160 мг валсартану, амлодіпіну бесилату, що еквівалентно 5 мг амлодіпін, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 160 мг валсартану, амлодіпіну бесилату, що еквівалентно 10 мг амлодіпін, та 12,5 мг гідрохлоротіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Валсартан, амлодіпін та гідрохлоротіазид. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодіпін, валсартану і гідрохлоротіазиду, які застосовують три окремих препарати або два препарати, один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дігідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини препарату; та інші. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: головний біль, запаморочення частіше. З боку судин: гіпотензія частіше та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Виробник.** ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Р.П. UA/18176/01/01, UA/18176/01/02.

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном: +38 (050) 309-83-54 (цілодобово). Інструкції для медичного застосування надано у скороченій формі. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

1. Ю.О. Голубенко, Г.В. Цалко, С.В. Машенко. Дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо та референтного препарату EXFORGE HCT® на основі фіксованої комбінації валсартану, амлодіпін та гідрохлоротіазиду. Здоров'я України, № 4, 2021 р.

Ю.О. Голубенко, начальник відділу клінічного ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»;
Г.В. Цапко, медичний директор, К.В. Ковальова, заступник директора з науки, С.В. Машенко, завідувач біоаналітичної лабораторії ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ»

Дослідження біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо та референтного препарату EXFORGE HCT® на основі фіксованої комбінації валсартану, амлодипіну та зігроклоротіазиду

Дослідження фармакокінетики (ФК) *in vivo* за участю людей вважається золотим стандартом для визначення біоеквівалентності лікарських засобів. Останнє є основним компонентом оцінки терапевтичної еквівалентності шляхом перевірки того, чи активний інгредієнт досліджуваного лікарського засобу всмоктується в організмі тією ж мірою та із такою самою швидкістю, як і відповідний еталонний препарат. Цей науковий підхід ґрунтується на розумінні того, що вимірювання активного фрагмента або інгредієнта в місці(-цях) дії зазвичай неможливе, до того ж існує певна залежність між концентрацією препарату в місці дії та у системному кровотоку. Знання математичних основ моделювання дозволяє побудувати коректну ФК-модель для опису зміни концентрації введенного в організм лікарського засобу. Біоеквівалентність, серед інших стандартів FDA, гарантує, що генеричні препарати є безпечними, ефективними та еквівалентними щодо інноваційних ліків, забезпечуючи істотний зв'язок між отриманими даними під час розробки оригінального та генеричного засобу. Дослідження біоеквівалентності дають змогу переводити пацієнта з інноваційного препарату на генеричний без істотних змін у безпеці та ефективності. Цей принцип покладено в основу Orange Book (FDA), де представлено актуальну інформацію про референтні та взаємозамінні (генеричні) лікарські засоби.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одне з найчастіших захворювань як в Україні, так і загалом у світі з широким спектром небезпечних ускладнень. Поширеність АГ серед дорослого населення становить 30–45% та, незважаючи на поліпшення діагностики й лікування, невпинно зростає (Chow et al., 2013; NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Очікується, що до 2025 р. кількість хворих на АГ збільшиться на 15–20%, досягнувши майже 1,5 млрд (Свищенко та співавт., 2017). За даними офіційної статистики, в Україні зареєстровано понад 12 млн осіб з АГ, частка дорослого населення — 32,2% (Дорогой, 2011; Мітченко та співавт., 2015; Приходько та співавт., 2015).

АГ є серйозним прогностичним фактором ризику розвитку інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, митотливої аритмії, ураження нирок, цереброваскулярних патологій, деменції, захворювань периферичних судин тощо. До того ж АГ являє собою ключовий чинник ризику в безперервному ланцюгу патологічних змін серцево-судинної системи зокрема й організму людини загалом.

Актуальність проблеми АГ зумовлена не тільки значною поширеністю, але й численними ускладненнями, пов'язаними з підвищенням артеріального тиску (АТ) (BOO3, 2014; Forouzanfar et al., 2017). За останніми європейськими рекомендаціями, розроблено нову стратегію ведення пацієнтів з АГ, відповідно до якої першим терапевтичним кроком є призначення двох антигіпертензивних препаратів більшості хворих із підвищенням дози окремих компонентів у разі потреби (наприклад, при ізольованій систолічній АГ). За можливості, перевагу варто надавати фіксованим комбінаціям, оскільки спрощення лікування супроводжується покращенням комплаєнсу. Другим кроком є застосування трьох антигіпертензивних засобів, також бажано у вигляді фіксованих комбінацій (ESC/ESH, 2018). Переконливі докази свідчать, що потрійна антигіпертензивна терапія забезпечує значно більше зниження АТ порівняно з лікуванням одним або двома антигіпертензивними препаратами.

Результати двох рандомізованих клінічних випробувань — Ex-FAST (Exforge in Failure After Single Therapy) і Ex-STAND (Exforge Evaluation in Stage Two

Hypertensives of African Descent) — продемонстрували високий рівень контролю АТ на тлі терапії комбінацією молекул валсартану/амлодипіну/гідроклоротіазиду (ГХТЗ). У цих дослідженнях пацієнтам, в яких не вдалося досягти цільового рівня АТ при сумісному використанні валсартану з амлодипіном, до лікування додавали ГХТЗ (Alleman et al., 2008; Flack et al., 2009).

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні D.A. Calhoun et al. (2009) оцінювали ефективність і безпеку щоденного одноразового застосування трикомпонентної комбінації валсартану, амлодипіну й ГХТЗ порівняно із трьома варіантами двокомпонентної терапії (5 мг амлодипіну з 160 мг валсартану, 160 мг валсартану з 12,5 мг ГХТЗ, 5 мг амлодипіну з 12,5 мг ГХТЗ). Потрійна комбінація виявилася ефективнішою з точки зору зниження діастолічного та систолічного АТ у осіб з АГ.

Мета наступного дослідження полягала в тому, щоб порівняти комбінацію амлодипіну/ГХТЗ + валсартан або амлодипіну/ГХТЗ + раміпріл при підвищеному АТ і гіпертрофії лівого шлуночка у пацієнтів з АГ. Автори дійшли висновку, що валсартан при поєднанні з амлодипіном/ГХТЗ був ефективнішим, ніж раміпріл у такій самій комбінації (Fogari et al., 2012).

Також було проведене контрольоване дослідження безпеки зазначеної потрійної комбінації (препарату EXFORGE HCT®) при використанні вищої дози (10 мг амлодипіну / 320 мг валсартану / 25 мг ГХТЗ), в якому взяли участь 582 пацієнти з АГ. Зафіксовані побічні реакції переважно були слабо вираженими і у більшості випадків не потребували припинення терапії.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (Україна) був розроблений препарат АДЕНІЗ-Тріо, який є генеричним щодо оригінальної фіксованої комбінації валсартану, амлодипіну та ГХТЗ — EXFORGE HCT® виробництва компанії Novartis Farmaceutica, S.A. (Іспанія). Було проведено клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності генеричного лікарського засобу АДЕНІЗ-Тріо та референтного препарату EXFORGE HCT® на основі фіксованої комбінації валсартану, амлодипіну та ГХТЗ за участю здорових добровольців.

Слід зазначити, що доведення еквівалентності *in vivo* генеричного та інноваційного препаратів у твердих лікарських

формах із негайним вивільненням для перорального застосування має проводитися насамперед у межах клінічних досліджень з оцінки їх біоеквівалентності за участю здорових добровольців.

Матеріали й методи Мета та досліджувані лікарські засоби

Мета клінічного дослідження — оцінити біоеквівалентність препаратів АДЕНІЗ-Тріо (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять діючі речовини валсартан, амлодипін, ГХТЗ по 160/10/12,5 мг відповідно; ТОВ НВФ «МІКРОХІМ», Україна) та EXFORGE HCT® (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з аналогічними діючими речовинами по 160/10/12,5 мг; Novartis Farmaceutica, S.A., Іспанія) шляхом порівняльного вивчення їх біодоступності при прийманні натще здоровими добровольцями.

Дозування лікарських засобів відбувалося у 1-й день кожного етапу, починаючи з 08:00. На кожному етапі дослідження учасники приймали по 1 таблетці тестового чи референтного препарату, запиваючи 200 мл води, після не менш ніж 10-годинного голодування. У разі застосування препарату АДЕНІЗ-Тріо разова доза становила 160 мг валсартану, 13,87 мг амлодипіну бєсилату, що еквівалентно 10 мг амлодипіну, і 12,5 мг ГХТЗ, EXFORGE HCT® — 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бєсилату), 160 мг валсартану і 12,5 мг ГХТЗ. Інтервал між прийманнями досліджуваних препаратів був не менш ніж 14 днів.

Дане дослідження було проведене відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», за затвердженням протоколом (версія 1.0 від 23.01.2019) із дотриманням принципів Належної клінічної практики (GCP), керівництвами СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», етичними принципами Гельсінської декларації, діючими нормативними вимогами (Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики; Наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 у редакції наказів МОЗ України від 12.07.2012 № 523, від 06.05.2014



№ 304, від 18.12.2014 № 966, від 01.10.2015 № 639), з урахуванням вимог Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту та Ради ЄС і ICH GCP тощо.

Дослідження було розпочате після схвалення Протоколу клінічного дослідження ДЕЦ МОЗ України (наказ МОЗ України від 27.08.2019 № 1896) та Комісією з питань етики при ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ».

Дизайн та періоди дослідження

Це було клінічне відкрите рандомізоване повне повторне перехресне порівняльне дослідження біоеквівалентності з двома послідовностями (АВАВ/ВАВА) та чотирма періодами за участю здорових добровольців. Співробітники біоаналітичної лабораторії отримали протокол без схеми рандомізації, тим самим було проведено засліплення біоаналітичного етапу робіт.

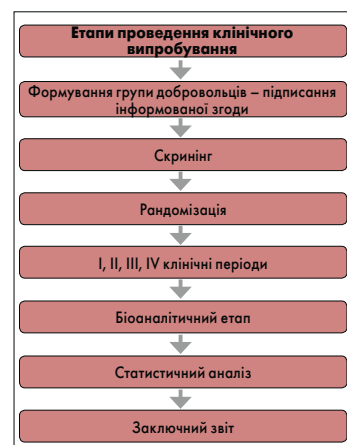


Рис. 1. Схема проведення клінічного дослідження з оцінки біоеквівалентності препаратів АДЕНІЗ-Тріо та EXFORGE HCT®



Рис. 2. Рух добровольців у дослідженні

* Препарат EXFORGE HCT® зареєстрований в Україні під торговельною назвою ЕКСФОРЖ Н. Через тимчасову відсутність реєстрації в Україні в Європі було закуплено референтний засіб під торговельною назвою EXFORGE HCT® для проведення дослідження з оцінки біоеквівалентності.

Початок на попередній стор.

Алгоритм проведення випробування (рис. 1):

- формування групи добровольців для виконання дослідження з отриманням інформованої згоди на участь;
- скринінгове обстеження;
- рандомізація;
- I, II, III, IV клінічні етапи;
- біоаналітичний етап;
- статистичний аналіз;
- підготовка звітів.

Клінічною базою для проведення даного клінічного випробування було обрано ЛПЗ Клініко-діагностичний центр ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ» (Україна). На етапі скринінгу 70 добровольців віком 18-50 років підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. За результатами скринінгу 36 добровольців відповідали усім критеріям включення: 21 чоловічої та 15 жіночої статі (середній вік – 32,50 ± 10,06 року). Усі здорові учасники повністю завершили спостереження. Рух добровольців у дослідженні представлено на рисунку 2.

Протягом усього дослідження для добровольців були стандартизовані умови їхнього перебування у стаціонарі, режими харчування, споживання рідини й фізичної активності. Клінічний етап дослідження складався зі скринінгу, 4 періодів дослідження, 3 періодів «відмивання» та заключного обстеження. Кожному періоду передувала госпіталізація, яку проводили ввечері напередодні.

На кожному етапі дослідження було виконано:

- призначення ліків відповідно до схеми простої рандомізації;

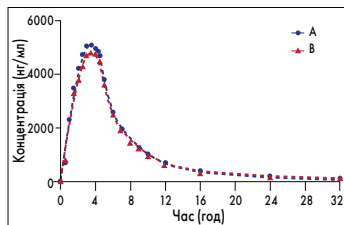


Рис. 3. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів

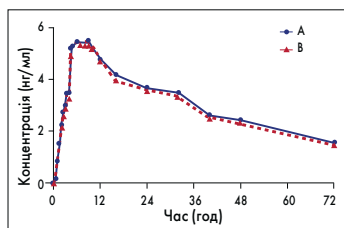


Рис. 4. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації амлодипіну в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів

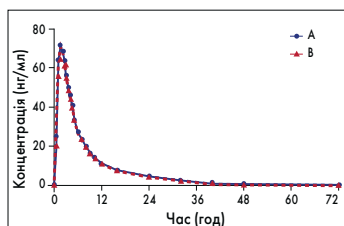


Рис. 5. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації ГХТЗ у плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів

- відбір проб крові для визначення концентрації активних компонентів препарату згідно зі схемою, наведеною у Протоколі дослідження;
- вимірювання вітальних даних: артеріального тиску (АТ), частоти пульсу (ЧП).

Тривалість I та II періодів становила 72 год, III та IV – 32 год із моменту дозування.

Біоаналітичний етап

Для оцінки фармакокінетичних (ФК) параметрів у здорових добровольців під час I і II періодів випробування було відібрано 23 зразки по 6 мл венозної крові, III і IV періодів – 20 зразків.

Зразки вивчали у біоаналітичній лабораторії ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ» (Україна). Лабораторію атестовано ДП «Луганський регіональний науково-виробничий центр стандартизації, метрології та сертифікації». Діяльність лабораторії організовано відповідно до вимог GLP. Кількісне визначення концентрації досліджуваних препаратів (валсартану, амлодипіну, ГХТЗ) у плазмі крові здорових добровольців було здійснено з використанням попередньо валідованих методів високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) із мас-спектрометричним детектуванням.

Статистичний аналіз

За результатами кількісного визначення досліджуваних аналітів (валсартану, амлодипіну, ГХТЗ) у плазмі крові було побудовано профілі залежності плазмової концентрації від часу для кожного здорового добровольця та препарату в прямих і напівлогарифмічних координатах.

На основі кількісного визначення валсартану і ГХТЗ у плазмі крові для кожного добровольця розраховували такі ФК-параметри: максимальну концентрацію (C_{max}), час досягнення C_{max} (T_{max}), площу під кривою «концентрація/час» із моменту введення лікарського засобу до останньої визначеної точки (AUC_{0-t}), площу під кривою «концентрація/час», екстрапольовану до нескінченності ($AUC_{0-\infty}$), константу швидкості елімінації першого порядку, що описує фазу остаточної елімінації (K_{el}), період напіввиведення ($T_{1/2}$), відносну долю екстрапольованої площі (AUC_{rel}).

На основі кількісного визначення амлодипіну в плазмі крові для кожного добровольця були обчислені такі ФК-параметри: C_{max} , T_{max} , площа під кривою «концентрація/час» з моменту введення препарату до 72 год (AUC_{0-72}), K_{el} , $T_{1/2}$.

Для логарифмічно перетворених параметрів C_{max} , AUC_{0-t} для валсартану/ГХТЗ і C_{max} , AUC_{0-72} для амлодипіну було виконано багаточинний дисперсійний аналіз. При цьому в основу взяли модель із фіксованими ефектами: послідовність, суб'єкт дослідження в послідовності, період і препарат.

Для оцінки біоеквівалентності застосовували метод, ґрунтуючись на обчисленні 90% довірчих інтервалів (ДІ) для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , AUC_{0-t} для валсартану/ГХТЗ і C_{max} , AUC_{0-72} для амлодипіну досліджуваних препаратів. Препарати вважали біоеквівалентними, якщо 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , AUC_{0-t} для валсартану/ГХТЗ і C_{max} , AUC_{0-72} для амлодипіну досліджуваних ліків був у межах 0,8000–1,2500 (80,00–125,00%) (СТ-Н

Табл. 1. ФК-параметри досліджуваних препаратів

Аналіт	ФК-параметр	Препарат	
		A	B
Валсартан	C_{max} (нг/мл)	6151,74±1938,41	6009,69±2273,10
	T_{max} (год)	3,000 (1,000-5,000)	3,000 (1,000-6,000)
	AUC_{0-t} (нгхгод/мл)	35626,63±11762,38	33817,67±12692,39
	$AUC_{0-\infty}$ (нгхгод/мл)	37239,49±13128,47	34893,46±12898,44
	K_{el} (год ⁻¹)	0,09563±0,03217	0,10251±0,02747
	$T_{1/2}$ (год)	7,755 (4,132-43,524)	6,964 (3,416-14,044)
	AUC_{rel} (%)	4,06±3,75	3,29±1,85
Амлодипін	C_{max} (нг/мл)	6,31±1,75	6,15±1,31
	T_{max} (год)	7,000 (4,500-16,000)	6,000 (2,500-12,000)
	AUC_{0-72} (нгхгод/мл)	219,79±65,21	211,47±55,73
	K_{el} (год ⁻¹)	0,01914±0,00378	0,01923±0,00450
	$T_{1/2}$ (год)	36,433 (26,388-53,883)	36,949 (23,260-71,809)
ГХТЗ	C_{max} (нг/мл)	79,08±28,17	72,61±22,35
	T_{max} (год)	1,500 (1,000-3,500)	1,500 (1,000-4,500)
	AUC_{0-t} (нгхгод/мл)	519,86±141,69	503,30±143,89
	$AUC_{0-\infty}$ (нгхгод/мл)	538,35±142,59	523,68±144,25
	K_{el} (год ⁻¹)	0,07795±0,01466	0,07386±0,01572
	$T_{1/2}$ (год)	9,106 (6,512-13,504)	9,483 (6,154-15,909)
	AUC_{rel} (%)	3,62±1,29	4,21±1,79

Примітки: Для параметрів C_{max} , AUC_{0-t} , AUC_{0-72} , $AUC_{0-\infty}$, K_{el} , AUC_{rel} представлені середні арифметичні значення ± стандартні відхилення, T_{max} , $T_{1/2}$ – медіани [мінімальні і максимальні значення].

Табл. 2. Зведені результати оцінки біоеквівалентності препаратів АДЕНІЗ-Тріо (A) і EXFORGE HCT® (B)

Аналіт	ФК-параметр	Середнє геометричне значення		Співвідношення A/B (%)	90% ДІ (%)	
		A	B		Найнижчий	Найвищий
Валсартан	C_{max} (нг/мл)	5827,64	5595,09	104,16	96,82	112,05
	AUC_{0-t} (нгхгод/мл)	33707,01	31526,56	106,92	100,67	113,55
Амлодипін	C_{max} (нг/мл)	6,10	5,99	101,80	96,47	107,43
	AUC_{0-72} (нгхгод/мл)	211,10	204,15	103,40	99,79	107,14
ГХТЗ	C_{max} (нг/мл)	74,60	69,18	107,83	100,59	115,59
	AUC_{0-t} (нгхгод/мл)	501,57	483,31	103,78	99,21	108,56

МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»).

Статистичну обробку ФК-даних здійснювали з використанням ліцензійної версії програми Phoenix WinNonLin 8.1 (Pharsight Corp., Certara L.P., США). Для статистичної обробки клінічних даних слугувала програма Microsoft Excel.

Оцінка біоеквівалентності

Для визначення ФК-параметрів були використані дані про концентрацію валсартану, амлодипіну та ГХТЗ 36 добровольців, які повністю завершили участь у дослідженні. Статистичну обробку ФК-даних проводили у 36 добровольців.

На рисунках 3-5 представлені суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану, амлодипіну та ГХТЗ відповідно у плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання досліджуваних препаратів.

За даними кількісного визначення валсартану, амлодипіну та ГХТЗ у плазмі крові здорових добровольців були розраховані ФК-параметри для досліджуваних препаратів. ФК-параметри, отримані з профілів залежності концентрації валсартану, амлодипіну та ГХТЗ від часу, представлені в таблиці 1.

Результати оцінки біоеквівалентності наведені в таблиці 2. Обчислені 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних значень параметрів C_{max} , AUC_{0-t} для валсартану та ГХТЗ, C_{max} , AUC_{0-72} для амлодипіну знаходилися в межах 80,00–125,00%. Це свідчить про те, що лікарські засоби АДЕНІЗ-Тріо та EXFORGE HCT® є біоеквівалентними.

Результати оцінки безпеки та переносимості

Для оцінки переносимості та безпеки досліджуваних препаратів був проведений аналіз несприятливих явищ, результатів лабораторно-інструментального обстеження (як-от вітальні дані, включно з АТ, ЧП, загальний, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі) та фізикального огляду. Дані 36 добровольців, яких було присвоєно рандомізаційні номери, були включені в оцінку переносимості та безпеки.

У процесі клінічного дослідження було зафіксовано 10 випадків несприятливих явищ у шести добровольців: після приймання препарату А – 7, препарату В – 3. Ступінь виразності всіх зафіксованих побічних ефектів оцінено як легкий і помірний. У жодному випадку терапія не була потрібна. Таким чином, безпека досліджуваних препаратів оцінена як добра.

Оскільки всі показники переносимості до й після використання досліджуваних препаратів знаходилися в межах нормальних величин або несуттєво відрізнялися від норми, виявлені відмінності є клінічно незначущими. Відповідно, переносимість обох досліджуваних препаратів оцінена як добра.

Висновки

1. Дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів АДЕНІЗ-Тріо (ТОВ НВФ «MIKPOXIM», Україна) та EXFORGE HCT® (Novartis Farmaceutica, S.A., Іспанія) повністю відповідало протоколу дослідження. Оцінка відмінностей між аналізованими препаратами показала статистично незначущі відмінності за всіма розглянутими ФК-параметрами.

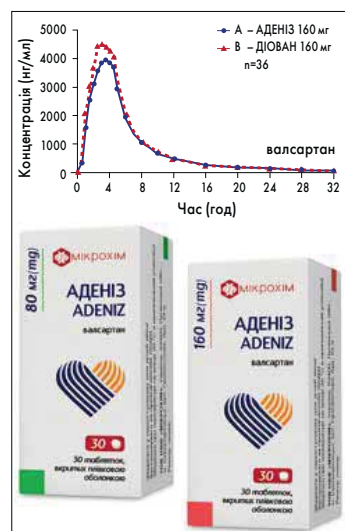


Рис. 6. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання препаратів АДЕНІЗ та ДІОВАН

Обчислені 90% ДІ для співвідношення середніх геометричних значень показників C_{max} , AUC_{0-12} для валсартану/ГХТЗ, і C_{max} , AUC_{0-72} для амлодипіну знаходилися в межах 80,00-125,00%. Отже, лікарські засоби АДЕНІЗ-Тріо та EXFORGE HCT® біоеквівалентні.

2. За результатами оцінки переносимості проаналізованих препаратів можна зробити висновок про добру переносимість препаратів АДЕНІЗ-Тріо і «EXFORGE HCT®». Під час спостереження були зафіксовані лише несерйозні несприятливі явища, які є стандартною реакцією на досліджувані препарати. Таким чином, безпека даних лікарських засобів оцінена як добра.

3. Дози 160 мг валсартану / 5 мг амлодипіну / 12,5 мг ГХТЗ препарату АДЕНІЗ-Тріо «компенсоване» відповідно до п. 4.1.6 СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності».

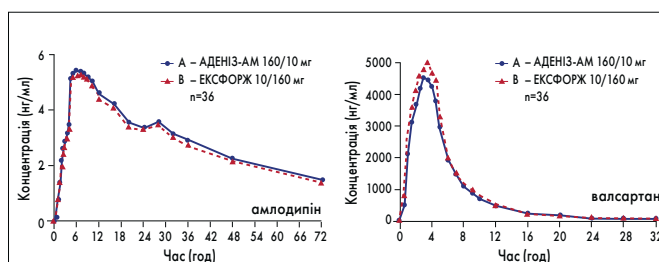


Рис. 7. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану та амлодипіну в плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання препаратів АДЕНІЗ-АМ та ЕКСФОРЖ

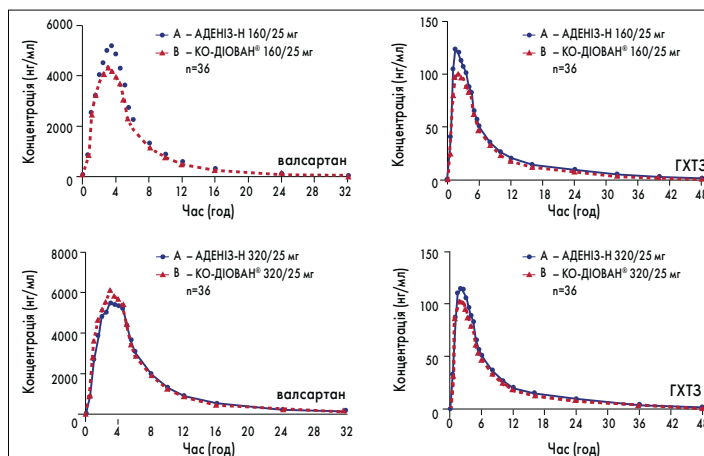


Рис. 8. Суміщені криві залежності середніх значень концентрації валсартану та ГХТЗ у плазмі крові добровольців від часу після одноразового приймання препаратів АДЕНІЗ-Н та КО-ДІОВАН® у різних дозуваннях

Таким чином, результати дослідження з оцінки біоеквівалентності при використанні дозування 160 мг валсартану / 10 мг амлодипіну / 12,5 мг ГХТЗ можуть бути екстрапольовані на дозування 160/5/12,5 мг аналогічних діючих речовин препарату АДЕНІЗ-Тріо.

Дані розчинення *in vitro* демонструють подібність та підтверджують відсутність необхідності проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo* для додаткового дозування. За аналогічною методологією ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»

були розроблені, досліджені та успішно зареєстровані в Україні такі лікарські засоби:

- АДЕНІЗ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 80 і 160 мг валсартану (рис. 6);
- АДЕНІЗ-АМ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять валсартан та амлодипін по 80/5 мг, 160/5 мг та 160/10 мг відповідно (рис. 7);
- АДЕНІЗ-Н, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, що містять валсартан і ГХТЗ по 80/12,5 мг; 160/12,5 мг;

160/25 мг; 320/12,5 мг та 320/25 мг відповідно (рис. 8).

Таким чином, отримані результати дозволяють дійти висновку, що поява вітчизняного генеричного препарату АДЕНІЗ-Тріо компанії ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (Україна) з оптимальним співвідношенням ціна/якість значним чином розширює наявні можливості у лікуванні есенціальної АГ.

Список літератури
знаходиться в редакції



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

За останні 30 років гіпертоніків у світі стало вдвічі більше

Упродовж останніх 30 років у світі подвоїлася кількість людей, які страждають на артеріальну гіпертензію (АГ). Про це свідчать результати дослідження Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Імперського коледжу Лондона (Велика Британія).

Як повідомляє один із авторів випробування, професор Majid Ezzati, частка осіб віком 30-79 років з АГ зросла вдвічі з 1990 по 2019 рр.: із 331 млн жінок та 317 млн чоловіків до 626 і 652 відповідно. Аналіз даних показав, що кількість хворих на АГ за цей час збільшилася із 648 млн до 1,278 млрд людей зі 184 країн.

Станом на 2019 р. поширеність АГ була найнижчою в Канаді та Перу як серед чоловіків, так і жінок; у Тайвані, Південній Кореї, Японії та деяких країнах Західної Європи, зокрема Швейцарії, Іспанії та Великобританії – з-поміж жінок; у низці країн із низьким і середнім рівнем доходу, таких як Еритрея, Бангладеш, Ефіопія та Соломонові Острови, – серед чоловіків. Поширеність АГ перевищила 50% серед жінок у двох країнах і чоловіків у дев'яти країнах, у Центральній і Східній Європі, Центральній Азії, Океанії та Латинській Америці.

За даними ВООЗ, у Канаді, Перу та Швейцарії порівняно з іншими країнами 2019 р. АГ спостерігалася найрідше, одні з найвищих показників були в Домініканській Республіці, Парагваї та на Ямаїці для жінок і в Угорщині, Парагваї та Польщі для чоловіків.

За матеріалами www.thelancet.com

Препарат для зниження рівня холестерину може врятувати понад 30 тис. життів

Новий лікарський засіб інклісан для терапії осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) нещодавно був схвалений для застосування у Великій Британії. На сьогодні його неформально називають «препарат, що змінює життя».

Лікарський засіб випускається в ін'єкційній формі. Серед його основних фармакологічних властивостей можна виділити підвищення здатності печінки знижувати рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Інклісан – це перший препарат, який застосовує РНК-інтерференцію шляхом інгібування гена PCSK9, щоб сприяти виведенню ХС ЛПНЩ із крові. Вимикаючи цей ген, він допомагає печінці поглинати більше ХС ЛПНЩ та розщеплювати його. Також інклісан може бути оптимальним варіантом для людей, у яких не спостерігалася позитивної динаміки зниження концентрації ХС за допомогою статинів, а також для пацієнтів, які не можуть приймати препарати цієї групи.

Виробник препарату, компанія Novartis і Національна служба охорони здоров'я (NHS) Англії та Уельсу уклали угоду про доступність лікарського засобу за зниженою ціною. Рішення було прийняте після того, як згідно з даними глобального дослідження препарат продемонстрував безпечне зниження рівня ХС на 50%. Окрім того, дослідники прогнозують зниження рівня ХС на 75-80% при поєднанні інклісану зі статинами.

Якщо 300 тис. осіб отримають лікарський засіб, як і планувалося, то, за прогнозами, 30 тис. зможуть уникнути передчасних летальних випадків від інфарктів та інсультів. На сьогодні близько половини дорослого населення Великої Британії мають рівень ХС, що перевищує визначені норми, і майже 8 млн осіб у країні приймають ліпідознижувальні засоби. Новий препарат, який вже визнаний революційним, може запобігти розвитку 55 тис. інфарктів та інсультів у Великій Британії та врятувати понад 30 тис. життів протягом наступного десятиліття.

За матеріалами www.medicalnewstoday.com

Корекція енергодефіциту в пацієнтів із серцевою недостатністю: Від гострих до хронічних станів

За матеріалами науково-практичної конференції «Актуальні питання невідкладної кардіології в умовах пандемії COVID-19» в онлайн-форматі (2-3 липня 2021 року)

Загальновідомо, що синтез аденозинтрифосфату (АТФ) у мітохондрії – це один з основних аспектів покращення енергозабезпечення. Але слід пам'ятати, що за розвитку ішемії кількість АТФ у клітині ще не встигає зменшитися, а функція органа погіршується практично паралельно зі зниженням рівня фосфокреатину (ФК). Порушення співвідношення ФК/АТФ у бік зростання АТФ є чітким показником прогресування серцевої недостатності (СН).

Провідний науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Олег Ігоревич Іркін зупинився на механізмі дії та значенні ФК в енергетичних процесах.

Механізм дії ФК був описаний Карлом Ломаном (так звана реакція Ломана) та полягає у передачі фосфатної одиниці від мітохондрії до місця її використання, як-от м'язові тканини (зокрема міокард), енергозалежні канали, нейрони, сперматозоїди тощо. Тобто ФК «переносить» енергію АТФ, синтезовану в мітохондрії (цикл Кребса) (Lygate, Neubauer, 2014).

Олег Ігоревич акцентував, що порушення співвідношення концентрацій ФК/АТФ відрізняє здорове серце від серця пацієнта, що страждає на кардіоміопатію чи ішемічну хворобу серця.

Окрім того, значення співвідношення ФК/АТФ є більш жорстким прогностичним показником виживаності пацієнтів, ніж функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) або фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) > чи <30% (рис. 1) (Neubauer et al., 2007).

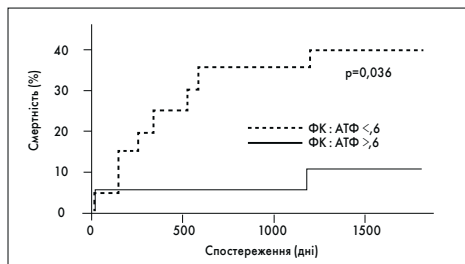


Рис. 1. Залежність виживаності пацієнтів від співвідношення ФК та АТФ

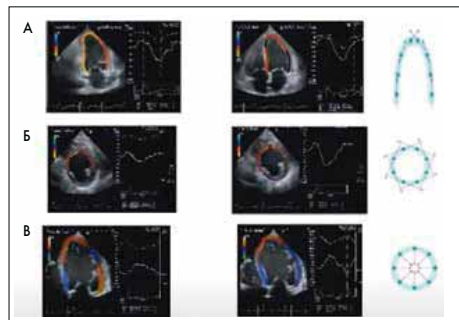


Рис. 2. Результати спекл-трекінгової ЕхоКГ до та після введення ФК

Примітки: А – продольна деформація, Б – циркулярна деформація, В – радіальна деформація.

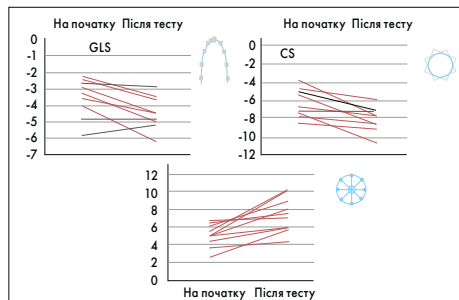


Рис. 3. Покращення різних видів стрейну після гострого тесту ФК

Примітки: GLS – глобальна поздовжня деформація, CS – циркулярна деформація.

Старший науковий співробітник відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Ярослав Михайлович Лутай зазначив, що у їхньому відділенні ним та колегами було проведено дослідження гострого тесту ФК (2 г препарату Неотон в/в краплинно на 50 мл фізіологічного розчину протягом 30 хв) у 20 пацієнтів із гострою СН та низькою ФВ ЛШ. Для оцінки ефективності одноразового введення препарату Неотон на функцію міокарда використовували метод спекл-трекінгової ЕхоКГ до застосування лікарського засобу та через 30-60 хв після процедури.

Слід зазначити, що за стандартними ЕхоКГ-показниками суттєвої різниці між ФВ ЛШ та кінцевим діастолічним об'ємом до й після введення ФК не спостерігалось. Однак за даними спекл-трекінгової ЕхоКГ було виявлено чітку позитивну тенденцію стосовно радіального та циркулярного стрейнів (зміни поздовжнього стрейну майже не зафіксовано) (рис. 2, 3).

У кінцевому підсумку це свідчило про явне поліпшення скоротливих властивостей ЛШ, що було також показано відповідно до клінічних ознак пацієнтів. Зокрема, мало місце покращення клінічного стану хворих, яке, ймовірно, було зумовлене не тільки поліпшенням функції міокарда, але й загального стану пацієнтів за рахунок метаболічного ефекту препарату Неотон.

Довідка «ЗУ»

Препарат **Неотон** (1 флакон містить фосфокреатину натрію 1 г) покращує метаболізм і зберігає енергетичний потенціал та структуру м'язових клітин серця і скелетної мускулатури. Кардіопротекторна дія фосфокреатину зумовлена явищами стабілізації сарколеми та збереженням клітинного пулу аденинових нуклеотидів. Це забезпечується за рахунок пригнічення ферментів, які беруть участь у катаболізмі нуклеотидів, інгібування розпаду фосфоліпідів у ішемізованому міокарді та можливого покращення мікроциркуляції в ішемізованій ділянці, що відбувається завдяки інгібуванню АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. **Неотон** ефективно гальмує процеси деградації клітинних мембран серцевого і скелетних м'язів при їх гіпоксії, ішемії та реперфузії, а також при алергічному ушкодженні.

Підготувала **Олександра Демечка**



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Статини можуть істотно мінімізувати несприятливі наслідки інфекції SARS-CoV-2

У новому дослідженні вчені медичної школи Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (США) підтвердили, що пацієнти, які приймали статини та були госпіталізовані з приводу COVID-19, мали на 41% нижчий ризик смерті. Отримані результати розміщені в журналі PLOS ONE.

Статини зазвичай є широко призначуваними. Центри з контролю за захворюваннями підрахували, що 93% пацієнтів, які використовують холестеринознижувальний препарат, приймають саме статини.

Lori Daniels, д. мед. н., провідний автор дослідження, професор і директор відділення серцево-судинної інтенсивної терапії медичної школи Каліфорнійського університету зауважив, що на початку пандемії COVID-19 було багато спекуляцій навколо певних ліків, які впливають на рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2), зокрема статинів, а також виникали запитання, чи можуть вони чинити ефект на ризик COVID-19. Тоді існувала думка, що статини здатні пригнічувати інфекцію SARS-CoV-2 через їх відому протизапальну дію та зв'язувальні властивості, які потенційно можуть зупинити прогресування вірусу.

Використовуючи дані Реєстру COVID-19 та серцево-судинних захворювань Американської асоціації серця (AHA), дослідницька група застосувала свої оригінальні висновки до набагато більшої когорти: понад 10 тис. госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 по всій території США. Зокрема, вчені проаналізували знеособлені медичні записи 10 541 хворого, госпіталізованого з приводу COVID-19 протягом дев'яти місяців, із січня по вересень 2020 р., у 104 різних лікарнях.

За словами д-ра Daniels, вчені виконали розширений аналіз даних з урахуванням медичних умов, соціально-економічного статусу хворих тощо. При цьому були підтверджені попередні висновки стосовно того, що статини асоційовані зі зниженням ризику смерті від COVID-19 серед госпіталізованих пацієнтів.

Lori Daniels акцентував, що найбільшу користь отримують пацієнти, які мають вагомі клінічні причини приймати статини, такі як серцево-судинні захворювання в анамнезі або високі артеріальний тиск. За даними дослідницької групи, використання статинів або антигіпертензивного препарату корелювало зі зменшенням ймовірності летальних випадків на 32% серед хворих на COVID-19 із серцево-судинними патологіями чи гіпертонією в анамнезі.

У дослідженні для порівняння результатів в осіб із COVID-19, які застосовували статини або антигіпертензивні ліки, та хворих, що не приймали жодного із препаратів названих груп, використовували відповідні статистичні методи. Були зіставлені дані кожного пацієнта із такими ще одного найбільш подібного хворого. Як зазначила **Karen Messer**, д. мед. н., співавторка дослідження і професорка біостатистики в Медичній школі Сан-Дієго (США), науковці враховували місяць приймання, вік, расу, етнічну належність, стать і перелік наявних умов, щоб звести до мінімуму вплив інших факторів.

Як і в будь-якому обсерваційному дослідженні, неможливо точно стверджувати, що описані асоціації між статинотерапією і зменшенням тяжкості інфекції COVID-19 безумовно пов'язані з самими статинами. Однак тепер є потужні докази, що вони здатні відігравати істотну роль у зниженні ризику смерті хворого на COVID-19. Автори дослідження сподіваються, що отримані результати будуть додатковим стимулом для пацієнтів і лікарів продовжувати лікування статинами.

За матеріалами www.journals.plos.org

Мамографічні ознаки пов'язані з ризиком кардіометаболічних захворювань та смертності

Цьогоріч у Швеції було досліджено взаємозв'язок між певними мамографічними ознаками та кардіометаболічними захворюваннями (КМЗ) серед 57 867 жінок із когорти мамографічного скринінгу (KARMA) та 49583 їхніх сестер.

Вчені помітили, що більша кількість мікрокальцинатів асоційована з підвищеним ризиком множинних КМЗ, особливо у жінок із вже наявними патологіями. І навпаки, щільні груди корелювали із нижчою частотою КМЗ. Важливо, що подібні асоціації спостерігалися також серед сестер учасниць скринінгу KARMA, що вказує на потенційний генетичний зв'язок між мамографічними особливостями та кардіометаболічними ознаками. Наявність мікрокальцинатів була пов'язана зі зростанням кардіометаболічної смертності серед учасниць із КМЗ, тоді як у жінок без патологій таких ефектів не виявлено.

Отримані результати підкреслюють важливість поєднання мамографічних ознак та інших факторів ризику раку молочної залози як нового та доступного інструменту для оцінки кардіометаболічного здоров'я жінок, які відвідують мамографічний скринінг.

За матеріалами www.academic.oup.com

Оцінка ефективності й безпеки двокомпонентних комбінованих препаратів із фіксованим дозуванням для зниження артеріального тиску

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смерті у світі. Високий артеріальний тиск (АТ) являє собою основний глобальний фактор ризику захворюваності та смертності серед пацієнтів із ССЗ. Лише близько 14% осіб з артеріальною гіпертензією (АГ) досягають контролю АТ. Для цього більшість хворих потребують призначення двох або більше препаратів, але погана прихильність до терапії є основною перешкодою для досягнення даної мети. Комбіновані препарати з фіксованим дозуванням (КПФД) для зниження АТ мають переваги завдяки ефективності, спрощеному профілю безпеки, доступній вартості та кращому комплаєнсу пацієнтів. A. Salam et al. розглянули двокомпонентні КПФД для зниження АТ, включені до переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), відповідно до їх ефекту та безпеки при лікуванні АГ. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даного матеріалу, опублікованого у виданні The Journal of Clinical Hypertension (2020; 00: 1-11).

Відповідно до основних міжнародних рекомендацій із лікування АГ, КПФД – ефективний та безпечний варіант вибору для таких хворих (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2017). Проте донедавна вони не були визнані основним методом терапії АГ, тому досі не є широко застосовуваними.

ВООЗ (2011) розробила перелік основних ліків, що задовольняють пріоритетні потреби населення в отриманні медико-санітарної допомоги, мають прийнятне співвідношення користі/шкоди та є економічно ефективними. Проте наявні дані, що відсутність КПФД для зниження АГ у даному списку ВООЗ перешкоджає контролю АГ (Bhattarai, 2005). Тож 2019 року А. Salam et al. успішно подали клопотання до ВООЗ щодо включення двокомпонентних КПФД, які знижують АГ, до 22-го приблизного переліку ліків ВООЗ (Kishore et al., 2018).

Двокомпонентні КПФД, включені до переліку ліків ВООЗ

Класи препаратів для зниження АТ були обрані на основі низки міжнародних настанов з АГ. Серед доступних класів медикаментів рекомендоване застосування тiazидних/тiazидоподібних діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) та антагоністів кальцію (АК) завдяки підтвердженій ефективності у зниженні частоти ССЗ (Williams et al., 2018; Whelton et al., 2017).

Своєю чергою з-поміж двокomпонентних засобів переваги мають такі класи: іАПФ або БРА у комбінації з тiazидними/тиазидоподібними діуретиками чи АК (DiPette et al., 2019). На основі поширеності застосування, доступності та вартості для включення до переліку ВООЗ були обрані чотири КПФД, які застосовують для зниження АТ.

Лізиноприл/амлодипін

Комбінацію лізиноприлу й амлодіпіну було запропоновано для включення до переліку ВООЗ, зокрема, завдяки широкій базі даних щодо доведеної довготривалої клінічної користі іАПФ. Також таке поєднання препаратів обирають лікарі, які віддають перевагу іАПФ на відміну від БРА, як альтернативу телмісартану/амлодіпіну.

Загалом вибір компонентів КПФД може залежати від певних аспектів на локальному рівні. Прийнятні альтернативи включають такі, як:

- заміна телмісартану на інший генеричний БРА (1 р/добу), як-то валсартан або лозартан;
- заміна лізінпролилу на інший генеричний іАПФ (1 р/добу), наприклад раміпріл;
- заміна амлодіпіну на інший АК (1 р/добу), такий як фелодипін.
- заміна гідрохлоротіазиду (ГХТЗ) на інший генеричний тiazидний або тiazидоподібний діуретик (1 р/добу), як-от хлороталідон чи індапамід.

Лізиноприл/ГХТЗ

Комбінацію лізіноприлу/ГХТЗ було обрано, оскільки вона є однією з найчастіше використовуваних і широко доступних у світі КПФД. Перевагою її застосування є баланс ефектів іАПФ та тiazидних/tiazидоподібних діуретиків на рівень калію у сироватці крові, які підвищують і знижують його відповідно (Williams et al., 2018).

Деякі клініцисти віддають перевагу поєднанню лізиноприлу та хлорталідону як діуретика, тому що він є потужнішим, характеризується більшою тривалістю дії та може мати кращі кардіопротекторні ефекти порівняно з ГХТЗ (Roush et al., 2015; Carter et al., 2004). Однак хлорталідон не є широкодоступним у багатьох країнах і дороговартісний, тож замість нього до комбінацій був включений ГХТЗ.

Телмісартан/ГХТЗ

БРА / тiazидний діуретик – одна з найдоступніших КПФД. Також це альтернатива іАПФ / тiazидному діуретику, оскільки лікування іАПФ

часто супроводжується кашлем. Телмісартан – БРА пролонгованої дії, що є тривалішою, ніж у лозартану, і доступний як генерик. Тож йому віддали перевагу при включенні до КПФД у переліку ВООЗ.

Телмісартан/амлодипін

Амлодипін – широко застосовуваний і недорогий препарат. Було продемонстровано, що він ефективний для широкого кола етнічних груп та зменшує потребу в лабораторних дослідженнях щодо оцінки рівня електролітів і функції нирок. Периферичний набряк – поширений побічний ефект амлодипіну. Одночасне застосування ІАПФ або БРА з амлодипіном знижує частоту набряків стопи на 38% та ризик відміни терапії через периферичний набряк на 62% (Makani et al., 2011).

Аналіз результатів досліджень

Оцінка ефективності та безпеки

A. Salam et al. (2020) провели систематичний пошук літератури в базах даних MEDLINE, EMBASE та Кокранівському реєстрі контролюваних випробувань з метою виявлення РКД із подвійним сліпим запитанням щодо оцінки комбінованих препаратів для зниження АТ, запропонованих для включення до переліку ВООЗ. Загалом було відібрано 21 РКД за участю 13 655 пацієнтів (частка жінок – 43%, середній вік – 55 років, вихідний середній АТ – 157/100 мм рт. ст.). Групи порівняння включали placebo, моно- та комбіновану терапію двома препаратами. За результатами, при сумісному застосуванні двох ліків у найнижчій та найвищій стандартних дозах систолічний АТ (САТ) знижувався на 16,3 та 23,9 мм рт. ст. відповідно vs placebo. При лікуванні комбінацією двох препаратів не було різниці між ефективністю щодо зниження АТ, ані в безпечі. Також не спостерігалось значного зростання частоти випадків відміни КФПД через побічні реакції vs placebo або монотерапією.

Вплив на серцево-судинні події

Автори провели метааналіз РКД із систематичних оглядів, в яких оцінювали вплив комбінації двох препаратів для зниження АТ порівняно з контролем (плацебо або відсутність лікування) на частоті ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, серцевої недостатності (СН) або смерті від усіх причин (Ettehad et al., 2016; Salam et al., 2019). Було включено 14 досліджень за участю 39 942 пацієнтів (частка жінок – 49%, середній вік – 64 роки, вихідний середній АТ – 153/85 мм рт. ст.).

У короткострокових випробуваннях (4-12 тижнів), де прихильність до лікування була загальною високою, двокомпонентна комбінація препаратів знижувала САТ у пацієнтів з АГ на -15 мм рт. ст. (Wald et al., 2009). Дослідження, присвячені досягненню зниження САТ, переважно проводили серед осіб з АГ, які раніше не отримували лікування. У цих роботах за середнього зниження САТ на 15,3 мм рт. ст. спостерігалася зменшення кількості випадків ІХС на 26%, інсульту – на 32%, СН – на 48% та смертності від усіх причин – на 16%.

Порівняння з монотерапією як початковим втручанням

Автори проаналізували систематичний огляд 27 РКД із подвійним засліпленням (n=9398) для монотерапії КПФД для зниження АТ на довготермії як ініціальне втручання серед пацієнтів, що не отримували лікування або відмінили попередню терапію протягом ≥ 4 тижнів. Результати показали очевидну користь КПФД щодо ефективності (зниження АТ на $4,8/2,9$ мм рт. ст.) без різниці між методами у частоті відміни препаратів через побічні ефекти (2,7 vs 2,4%). Досягнення контролю АТ зросло на 26% у хворих, які отримували двокомпонентний КПФД (Salam et al., 2019).

Також було розглянуто стратегії початкового лікування АГ шляхом застосування двокомпонентних КПФД в монотерапії. У дослідженні STITCH при використанні спрощеного лікувального алгоритму на основі іАПФ/діуретика спостерігався кращий контроль АГ, ніж за постійної дози титрування впродовж шести місяців (65 vs 53%) (Feldman et al., 2009). У STRATHE серед осіб із неуспадкованою АГ при використанні іАПФ/діуретика у низьких фіксованих дозах мав менше лінійний контроль АГ (62%) без серйозних побічних ефектів порівняно з послідовною монотерапією (49%) та покровим режимом лікування (47%) (Mourad et al., 2004). У випробуванні PATHWAYS-1 було показано переваги двокомпонентних КПФД для контролю АГ порівняно з монотерапією (75 vs 40%), без зростання частоти клінічно значущих побічних ефектів (MacDonald et al., 2017).

Метааналіз 42 факторіальних випробувань ($n=10\,968$) M. Law et al. (2009) показав, що при сумісному застосуванні двох ліків із 4 класів – іАПФ або БРА, β -блокаторів, тiazидних діуретиків та АК – спостерігався додатковий ефект щодо зниження АТ (100%), майже у п'ять разів більший, ніж при подвоєнні дози препарату на монотерапії (22%). Авторі дійшли висновку, що комбіновані препарати, бажано з використанням низьких доз, слід розглядати як рутинне початкове лікування.

Рекомендації з лікування АГ

Основні настанови з лікування АГ включено з такими Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018), рекомендують застосування двокомпонентних ліків для зниження АТ, бажано КІФД, як початкової терапії для більшості осіб з АГ. Також таке лікування є доцільним для окремих категорій пацієнтів, наприклад із надмірно підвищеним АТ (>20 мм рт. ст. відьольового САТ) (Mancia et al., 2013; Whelton et al., 2017).

У рекомендаціях Американського коледжу кардіологів (ACC) і Американської асоціації серця (AHA) 2017 р. зазначено, що КПФД необхідно призначати для спрощення схеми приймання ліків. Окрім того, КПФД в одній таблетці має переваги, оскільки зменшення кількості препаратів, які необхідно приймати щодня, підвищує комплаєнс хворих на ГА і АТ та пришвидшує контроль АТ, що підтверджено настановою ESC/ESH (Williams et al., 2018). У рекомендаціях AHA, ACC та інших професійних організацій ідеться про доцільність застосування комбінованої терапії іАПФ чи БРА, АК та тiazидним/тиазидоподібним діуретиком як початкового лікування, коли рівень САТ/ДАТ на 20/10 мм рт. ст. вищий за цільовий (Whelton et al., 2017).

Висновки

КПФД для лікування високого АТ були включені до 21-го переліку основних ліків та 22-го приблизного переліку ВООЗ за 2019 р., оскільки вони покращують клінічні результати, добре переносяться, підвищують комплаєнс пацієнтів та роблять терапію доступнішою завдяки зменшенню витрат. Остання перевага є особливо важливою для країн з високим тягарем АГ та обмеженими ресурсами, де потреби найбільші.

Підготувала **Олена Коробка**



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-IM-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 вазодилатори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). АВ-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./Dexel 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.

Фібриляція передсердь: діагностика та лікування

Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших аритмій, що суттєво знижує якість життя хворих та пов'язана з високою частотою летальних випадків. Цьогоріч Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) розробив рекомендації з діагностики й лікування ФП у дорослих пацієнтів. Документ покликаний допомогти у забезпеченні найкращого догляду й терапії осіб із ФП, включно з оцінкою та контролем ризику розвитку інсульту і кровотечі, залежно від індивідуальних особливостей, потреб та уподобань хворих. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення даних рекомендацій.

Діагностика

У разі підозри на наявність ФП необхідно виконати пальпацію пульсу вручну, щоб оцінити наявність нерегулярного серцевого ритму, якщо є такі симптоми (NICE, 2006):

- задишка;
- серцебиття;
- непритомність або запаморочення;
- дискомфорт у грудях;
- інсульт або транзиторна ішемічна атака.

Якщо в осіб із підозрою на ФП з/без симптомів виявлено нерегулярний пульс, слід виконати електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях для підтвердження діагнозу (NICE, 2021). У разі підозри на наявність пароксизмальної ФП, не виявленої за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях, за безсимптомних епізодів або інтервалу між симптомами менш ніж 24 год, доцільним є цілодобовий амбулаторний ЕКГ-моніторинг. Якщо інтервал між симптомами становить більш як 24 год, необхідно використовувати амбулаторний ЕКГ-монітор, реєстратор подій або іншу технологію ЕКГ протягом періоду, що потрібний для виявлення ФП (NICE, 2021).

Оцінка ризику інсульту та кровотечі

Ризик інсульту

Для визначення ймовірності інсульту слід застосовувати шкалу оцінки ризику інсульту та системної тромбоемболії в пацієнтів із ФП (CHA₂DS₂-VASc) за наявності будь-якої з наведених причин: симптоматична чи безсимптомна пароксизмальна, персистентна або стійка ФП; тріпотіння передсердь; стійкий ризик рецидиву аритмії після кардіоверсії для відновлення синусового ритму або катетерної абляції (NICE, 2021).

Ризик кровотечі

Потрібно визначити ймовірність виникнення кровотечі при розгляді можливості початкового призначення антикоагулянтів у пацієнтів із ФП та обстеженні хворих, які вже їх приймають. Для оцінки ризику кровотечі доцільно використовувати шкалу ORBIT, оскільки вона має вищу точність прогнозування абсолютного ризику кровотечі, ніж інші інструменти.

Точне визначення ймовірності кровотечі необхідне для спільного прийняття терапевтичних рішень, збільшення довіри пацієнтів і готовності приймати призначені ліки за низького ризику, а також для спонукання обговорення потреби у зниженні ризику, коли він високий. Хоча ORBIT є найкращим методом, можливо, доведеться використовувати інші інструменти для оцінки ймовірності кровотечі, поки він не буде впроваджений у клінічну практику та електронні системи охорони здоров'я (NICE, 2021).

У хворих на ФП слід провести моніторинг та запропонувати їм підтримку для зміни факторів ризику кровотечі, як-то (NICE, 2021):

1. Неконтрольована артеріальна гіпертензія.
2. Поганий контроль міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К (АВК).
3. Супутнє лікування, включно з антиагрегантами, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та нестероїдними протизапальними препаратами.
4. Зловживання алкоголем.
5. Зворотні причини анемії.

Із пацієнтами необхідно обговорити результати оцінки ризику інсульту та кровотечі, беручи до уваги їхні індивідуальні характеристики, наприклад коморбідні захворювання та уподобання (NICE, 2021).

Оцінка функції серця

В осіб із ФП, для яких дані вихідної ехокардіографії (ЕхоКГ) важливі для довгострокового лікування, необхідно виконати трансторакальну ЕхоКГ. Окрім того, ця процедура потрібна для пацієнтів, у котрих розглядається доцільність застосування стратегії контролю ритму, що включає кардіоверсію (електричну або фармакологічну). На додаток, трансторакальну ЕхоКГ слід проводити у хворих на ФП із високим ризиком або підозрою на наявність основного структурного або функціонального захворювання серця, як-то серцева недостатність (СН) або серцевий шум, що впливає на їхнє подальше лікування (наприклад, вибір антиаритмічного препарату). Також трансторакальну ЕхоКГ потрібна з метою уточнення стратифікації ризику для призначення антитромботичної терапії (NICE, 2014).

Не слід виконувати трансторакальну ЕхоКГ у плановому порядку виключно з метою подальшої стратифікації ризику інсульту в осіб із ФП, для яких необхідність початку антикоагулянтної терапії вже узгоджено за відповідними клінічними критеріями (NICE, 2014).

Трансезофагеальну ЕхоКГ необхідно проводити у хворих на ФП, якщо (NICE, 2006):

- на трансторакальній ЕхоКГ виявлені аномалії (наприклад, клапанна хвороба серця), що потребують додаткового обстеження;
- проведення трансторакальної ЕхоКГ є технічно складним та/або має сумнівну якість, а також за потреби у виключенні аномалій серця;
- розглядається доцільність кардіоверсії під контролем трансезофагеальної ЕхоКГ.

Профілактика інсульту

Антикоагулянтна терапія

При обговоренні переваг та ризиків антикоагулянтної терапії доцільно брати до уваги профіль ризику та особисті уподобання хворого. Зокрема, пацієнтові слід повідомити, що у більшості випадків користь від застосування антикоагулянтів перевищує ризик кровотечі. Для осіб із підвищеним ризиком кровотечі переваги антикоагулянтної терапії не завжди є більшими за ймовірність кровотечі. Тому в таких хворих важливе проведення ретельного клініко-лабораторного моніторингу (NICE, 2021).

При виборі чи оптимізації антикоагулянтної терапії необхідно обговорити з пацієнтом переваги й ризики, пов'язані з використанням різних ліків, та прийняти спільне рішення щодо лікування. При цьому варто враховувати будь-які протипоказання для кожного препарату й дотримуватися положень Британського національного формуляру (BNF) та рекомендацій Агентства з контролю обігу ліків та медичних товарів Великої Британії (MHRA) щодо пероральних антикоагулянтів прямої дії, зокрема дозування в осіб із ФП та нирковою недостатністю, засобів зворотної дії та фармакологічного моніторингу (NICE, 2021).

Пероральні антикоагулянти прямої дії рекомендовані пацієнтам із ФП, що мають показник CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , враховуючи ризик кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан є потенційними стратегіями антикоагулянтної терапії відповідно до критеріїв NICE (2021). Слід розглянути можливість призначення пероральних антикоагулянтів прямої дії для чоловіків із ФП та балом 1 за CHA₂DS₂-VASc з огляду на ймовірність кровотечі. Апіксабан, дабігатран, едоксабан та ривароксабан є препаратами вибору (NICE, 2021).

Якщо пероральні антикоагулянти прямої дії протипоказані, погано переносяться або не підходять для хворих

на ФП, рекомендовані АВК (NICE, 2021). Дорослим із ФП у стабільному стані, які вже приймають АВК, варто продовжувати їх приймати. Також слід обговорити із хворим можливість зміни лікування за потреби, беручи до уваги час перебування значень МНВ у терапевтичному діапазоні (TTR) (NICE, 2021).

Антикоагулянтна терапія для профілактики інсульту не рекомендована особам віком до 65 років із ФП та без інших факторів ризику, крім статі (дуже низький ризик інсульту при оцінці за CHA₂DS₂-VASc 0 для чоловіків і 1 для жінок) (NICE, 2021). Не слід відмовляти пацієнтам у призначенні антикоагулянтів виключно через вік або індивідуальний ризик падінь (NICE, 2021).

Контроль антикоагулянтної терапії з використанням АВК

Необхідно розраховувати TTR пацієнта при кожному візиті до лікаря. При обчисленні TTR слід (NICE, 2014):

- використовувати перевірений спосіб вимірювання, як-то метод Розендалля;
- виключити вимірювання, здійснені протягом перших шести тижнів лікування;
- розрахувати TTR упродовж періоду підтримання дози на постійному рівні щонайменше шість місяців.

У хворих на ФП доцільно повторно оцінити ефективність та безпеку антикоагулянтної терапії у разі недостатньо контрольованих показників гемостазу за наявності будь-якої з наведених ознак: два значення МНВ <5 або одне >8 за останні шість місяців; два значення МНВ $<1,5$ за останні шість місяців; TTR $<65\%$ (NICE, 2014). При повторному оцінюванні ефективності та безпеки антикоагуляції слід звернути увагу на такі чинники, що можуть призводити до погіршення контролю антикоагулянтного ефекту, як когнітивні функції пацієнта, дотримання призначеної терапії, супутні захворювання, медикаментозна взаємодія, фактори способу життя, зокрема режим харчування та вживання алкоголю (NICE, 2014). Якщо контроль антикоагулянтної терапії неможливо покращити, варто оцінити переваги та ризики альтернативних стратегій профілактики інсульту та обговорити це із хворим (NICE, 2014).

Оцінка стану пацієнтів із ФП

У хворих, які не приймають антикоагулянти, слід переглянути ризик інсульту при досягненні 65 років або ж незалежно від віку за наявності щонайменше одного захворювання, як-то (NICE, 2014):

- цукровий діабет;
- СН;
- захворювання периферичних артерій;
- ішемічна хвороба серця;
- інсульт, транзиторна ішемічна атака або системна тромбоемболія.

У пацієнтів, які не отримують антикоагулянтну терапію через ймовірність кровотечі чи інші фактори, необхідно щорічно переглядати ризик інсульту та кровотечі з документуванням даних (NICE, 2014).

В осіб, які приймають антикоагулянти, варто щонайменше раз на рік переглядати потребу в застосуванні такого лікування та ефект препаратів (беручи до уваги рекомендації MHRA щодо впливу пероральних антикоагулянтів прямої дії, ризик кровотечі та необхідність моніторингу функції нирок у пацієнтів із нирковою недостатністю) або частіше, якщо виникають клінічно значущі події, що впливають на систему гемостазу чи ризик кровотечі (NICE, 2014).

Окклюзія вушка лівого передсердя

Якщо антикоагулянтна терапія протипоказана або погано переносяться, слід розглянути можливість окклюзії вушка лівого передсердя, обговоривши з пацієнтом пов'язані з нею переваги та ризики. Не варто рекомендувати хворому цю процедуру як альтернативу антикоагуляції, якщо остання не протипоказана чи добре переносяться (NICE, 2014).

Початок на попередній стор.

Контроль частоти серцевих скорочень і ритму Контроль частоти серцевих скорочень

Контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) рекомендований як стратегія першого вибору при лікуванні ФП, за винятком осіб, в яких (NICE, 2014):

- ФП має зворотні причини розвитку;
- вважається, що СН насамперед викликана появою ФП;
- вперше зафіксовано ФП;
- виявлено тріпотіння передсердь із можливістю застосування абляції з метою відновлення синусового ритму;
- стратегія контролю ритму є доцільнішою на основі клінічної оцінки.

Особам із ФП в межах початкової монотерапії для контролю ЧСС слід призначити стандартний β -блокатор (не соталол) або блокатор кальцієвих каналів (ББК), що впливає на швидкість проведення імпульсів (дилтазем чи верапаміл), за відсутності протипоказань. Слід вибирати препарат на основі клінічної симптоматики, ЧСС, коморбідних захворювань та уподобань хворого (NICE, 2021). При веденні пацієнтів із ФП та супутньою СН варто дотримуватися рекомендацій щодо застосування β -блокаторів та уникати призначення ББК відповідно до настанов NICE щодо хронічної СН (NICE, 2021).

Монотерапію дигоксином для початкового контролю ЧСС доцільно розглядати в осіб із непароксизмальною ФП, якщо пацієнт має незначні фізичні навантаження чи не виконує жодних, або ж застосування інших ліків для обмеження швидкості проведення імпульсів є неможливим через супутні захворювання чи уподобання хворого (NICE, 2021). Якщо на монотерапії не вдається контролювати симптоми або вважається, що тривалі клінічні прояви викликані поганим контролем шлуночкового ритму, слід розглянути використання комбінованого лікування будь-якими двома препаратами з таких, як β -блокатор, дилтазем, дигоксин (NICE, 2021). Амiodарон для тривалого контролю ЧСС не рекомендований (NICE, 2021).

Контроль ритму

Необхідно розглянути можливість фармакологічного та/або електричного контролю ритму у хворих на ФП, симптоми яких зберігаються після контролю ЧСС, або у котрих стратегія контролю ЧСС не була успішною (NICE, 2014).

Антиаритмічна фармакотерапія. Слід оцінити необхідність медикаментозного лікування для тривалого контролю ритму, враховуючи уподобання хворого, супутні захворювання, пов'язані з терапією ризику та ймовірність рецидиву ФП (NICE, 2014). Пацієнтам із підтвердженими ішемічними або структурними змінами серця антиаритмічні препарати класу Ic, такі як флекаїнід або пропафенон, не рекомендовані (NICE, 2014).

Якщо необхідне медикаментозне лікування для тривалого контролю ритму, слід розглянути застосування стандартного β -блокатора (не соталолу) як препарату першої лінії за відсутності протипоказань (NICE, 2014). У разі якщо β -блокатори протипоказані або неефективні, варто оцінити можливість використання альтернативних ліків для контролю ритму, беручи до уваги супутні захворювання (NICE, 2014).

Потрібно дотримуватися порад щодо призначення дронадарону як варіанта лікування другої лінії для тривалого контролю ритму після успішної кардіоверсії при нестійкій ФП (NICE, 2014). Амiodарон можна розглядати як препарат вибору для осіб із порушеннями функції лівого шлуночка або СН (NICE, 2014).

У хворих із рідкісними пароксизмами та незначними клінічними проявами, або якщо симптоми викликані відомими провокувальними факторами (такими як алкоголь, кофеїн), слід розглянути застосування стратегії немедикаментозного лікування чи «таблетка в кишені» (коли антиаритмічні препарати приймають лише за розвитку епізоду) (NICE, 2006). У разі наявності пароксизмальної ФП можливе використання стратегії «таблетка в кишені» у пацієнтів, які (NICE, 2006):

- не мають в анамнезі дисфункції лівого шлуночка, ураження клапана або ішемічної хвороби серця;
- мають в анамнезі рідкісні симптоматичні епізоди пароксизмальної ФП;
- мають систолічний артеріальний тиск >100 мм рт. ст. і ЧСС у спокої >70 уд./хв;
- розуміють, як і коли приймати ліки.

Кардіоверсія. Пацієнтам, яким було виконано кардіоверсію із приводу ФП, що триває більш ніж 48 год, рекомендовано електричну (а не фармакологічну) кардіоверсію (NICE, 2014). Слід розглянути можливість застосування терапії амiodароном за чотири тижні до електричної кардіоверсії та протягом 12 місяців після неї для підтримки синусового ритму, а також обговорити із хворим переваги й ризики використання амiodарону (NICE, 2014).

В осіб із ФП тривалістю більш як 48 год, яким показане проведення планової кардіоверсії:

1. Кардіоверсію під контролем трансезофагеальної ЕхоКГ та звичайну кардіоверсію необхідно вважати однаково ефективними.
2. Слід розглянути стратегію кардіоверсії під контролем трансезофагеальної ЕхоКГ за наявності досвідченого медичного персоналу та відповідних умов, а також якщо показаний мінімальний період передкардіоверсії антикоагулянтами через вибір пацієнта або ризик кровотечі (NICE, 2006).

Абляція лівого передсердя

Якщо у пацієнтів із симптоматичною пароксизмальною або стійкою ФП медикаментозне лікування є невадим, неприйнятним або не переноситься, потрібно розглянути доцільність виконання радіочастотної точкової абляції або кріобалонної чи лазерної балонної абляції, якщо радіочастотну точкову абляцію визнано як непридатну (NICE, 2021). При прийнятті рішення щодо абляції лівого передсердя варто обговорити із хворим переваги/ризики, враховуючи його уподобання, та пояснити, що процедура не завжди є ефективною, а усунення симптомів може бути не тривалим (NICE, 2021). В осіб із симптоматичною ФП необхідно розглянути проведення хірургічної абляції лівого передсердя одночасно з іншим кардіототакальним втручанням (NICE, 2014).

Окрім того, може бути доцільним лікування антиаритмічними препаратами протягом трьох місяців після абляції лівого передсердя для запобігання рецидиву ФП. При цьому слід брати до уваги уподобання хворого, а також потенційні переваги й ризики (NICE, 2021). Варто повторно оцінити необхідність антиаритмічної терапії через три місяці після абляції лівого передсердя (NICE, 2021).

Стратегії стимуляції та абляції

Слід розглянути можливість проведення стимуляції та абляції атріовентрикулярних вузлів у пацієнтів зі стійкою ФП та симптомами або дисфункцією лівого шлуночка, яку вважають причиною зростання частоти скорочення шлуночків. При прийнятті рішення щодо стимуляції та абляції атріовентрикулярного вузла необхідно повторно оцінити симптоми та, відповідно, потребу в абляції після кардіостимуляції, а також оптимізації призначеної фармакотерапії (NICE, 2014). Можливість проведення катетерної абляції лівого передсердя перед стимуляцією та абляцією атріовентрикулярного вузла варто розглянути в осіб із пароксизмальною ФП або СН, спричиненою нестійкою (пароксизмальною чи персистентною) ФП (NICE, 2014).

Ведення пацієнтів із ФП

Контроль ЧСС та ритму

У пацієнтів із небезпечною для життя гемодинамічною нестабільністю, спричиненою черговим епізодом ФП, необхідно виконати екстрену електричну кардіоверсію, не зволікаючи з антикоагулянтною терапією. Для осіб із ФП без гемодинамічної нестабільності, що загрожує життю, рекомендовано (NICE, 2014):

- контроль ЧСС або ритму, якщо початок аритмії відбувся менш ніж 48 год тому;
- контроль ЧСС, якщо від початку епізоду минуло більш ніж 48 год, або час не визначено.

Хворих на ФП із декомпенсованою гострою СН має оглянути кваліфікований спеціаліст для призначення β -блокаторів; при цьому слід уникати застосування ББК (NICE, 2021).

Залежно від клінічних обставин доцільно розглянути можливість здійснення фармакологічної або електричної кардіоверсії у пацієнтів із ФП, тактика лікування яких буде пов'язана з контролем ритму. Якщо відповідно до клінічних ознак та ресурсних можливостей було обрано стратегію фармакологічної кардіоверсії в осіб із вперше зафіксованою ФП, слід розглянути можливість використання флекаїніду чи амiodарону для хворих без ознак структурних або ішемічних

змін серця або амiodарону – для пацієнтів з ознаками структурного захворювання серця (NICE, 2014).

Для осіб із ФП і тривалістю аритмії більш ніж 48 год, або якщо цей час невідомий, в яких розглядається можливість застосування тактики довготривалого контролю ритму, кардіоверсію слід відкласти, доки не буде досягнуто ТТТ на антикоагулянтній терапії протягом принаймні трьох тижнів. Указаний період рекомендований відповідний контроль ЧСС (NICE, 2014). Препарати магнію або ББК для здійснення фармакологічної кардіоверсії призначати недоцільно (NICE, 2014).

Застосування антикоагулянтів

У пацієнтів із новим епізодом ФП, які не отримують антикоагулянтної терапії або яким призначено антикоагулянти в субтерапевтичних дозах (NICE, 2014):

- на початку терапії за відсутності протипоказань рекомендовано застосовувати гепарин;
- продовжувати приймання гепарину, поки не буде виконано повне обстеження хворого та розпочато відповідну антитромботичну терапію на основі стратифікації ризику.

Особам із підтвердженим діагнозом ФП (менш ніж 48 год від моменту початку) доцільно призначити пероральну антикоагулянтну терапію, якщо відновлення стабільного синусового ритму є недостатньо ефективним протягом тих самих 48 год після початку ФП. Також таке лікування є необхідним за наявності факторів, що вказують на високий ризик рецидиву ФП, як-то невадла кардіоверсії, структурні зміни серця, тривала ФП (більш як 12 місяців), попередні рецидиви тощо (NICE, 2014). У хворих із новим епізодом ФП, в яких існує невизначеність щодо точного часу його початку, слід розглянути пероральну антикоагулянтну терапію, як, зокрема, в осіб із персистентною ФП (NICE, 2014).

Профілактика та лікування осіб із післяопераційною ФП

Запобігання розвитку післяопераційної ФП
У пацієнтів, які перенесли кардіототакальні втручання, потрібно знизити ризик післяопераційної ФП, розглянувши можливість використання амiodарону, стандартного β -блокатора (не соталолу) або ББК, що переважно обмежує швидкість проведення імпульсів (як-то дилтазем чи верапаміл). Дигоксин для даної категорії хворих не рекомендований (NICE, 2014).

У пацієнтів, які перенесли кардіототакальні втручання і вже отримують β -блокатори, варто продовжувати призначення лікування за відсутності розвитку проявів, які слугують протипоказаннями (наприклад післяопераційної брадикардії або гіпотензії) (NICE, 2014). Не слід розпочинати терапію статинами у хворих, які перенесли кардіототакальні втручання, для запобігання післяопераційній ФП (NICE, 2021). Пацієнтам, які перенесли кардіототакальні втручання і вже отримують лікування статинами, доцільно продовжувати терапію (NICE, 2021).

Ведення пацієнтів із післяопераційною ФП

Для початкового лікування осіб із післяопераційною ФП після кардіототакальних втручань потрібно розглянути стратегію контролю ритму або ЧСС (NICE, 2021). Якщо обрано стратегію контролю ритму, необхідно повторно оцінити необхідність призначення антиаритмічних препаратів у відповідні терміни (звичай через шість тижнів) (NICE, 2021). Ведення пацієнтів із післяопераційною ФП на тлі втручань, які не пов'язані з кардіототакальним доступом, не відрізняється від такого при ФП з будь-яких інших причин (NICE, 2014). Для профілактики та лікування післяопераційної ФП слід використовувати відповідну антитромботичну терапію із корегуванням відомих причин розвитку цього стану (як-то електролітний дисбаланс або гіпоксія) (NICE, 2014).

Припинення антикоагулянтної терапії

В осіб із діагностованою ФП не слід відмінити застосування антикоагулянтів лише на основі досягнення нормалізації серцевого ритму та відсутності клінічних проявів ФП (NICE, 2021). Рішення щодо припинення антикоагулянтного лікування має базуватися на результатах повторної оцінки ризиків виникнення інсульту та кровотечі за допомогою шкал $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ та ORBIT, а також враховуючи вибір пацієнта (NICE, 2021).

Підготувала **Олена Коробка**

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

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обміни²
- Ефективна нефропротекція³

2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶



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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенційної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагнованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенційної гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану звичайної була порівняна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІОНСА, С.А. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Авда. Міралкамо, 7. Пол. Інд. Міралкамо, Азукка де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/15893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс. Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

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

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

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

Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

МІЛДРОНАТ®

Meldonium



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



Гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу*



Знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження, період одужання*

Для серця, мозку та судин!



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу МІЛДРОНАТ®.

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

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



Представництво «АС «Гріндекс»:

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

Телефон: (044) 498-42-32

E-mail: info@grindex.ua

<https://mildronat.ua/>

Grindex

©Grindex, 2021