



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 5 (78)
2021 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 37639



Доктор медичних наук,
професор

Олег Жарінов

**Вибір стратегії ведення осіб
із фібриляцією передсердь:
що важливіше –
ритм або частота?**

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук

Сергій Стаднік

**Коронавірусна інфекція
і тяжкі поліоргани
ускладнення: розбір
клінічного випадку**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук,
професор

Олег Борткевич

**Системний остеопороз:
корекція кальцієвого
дисбалансу**

Читайте на сторінці **19**



Кандидатка медичних наук

Олена Романова

**Територія правильного
ритму: безпека,
доведена практикою**

Читайте на сторінці **27**



Кандидатка медичних наук

Таїсія Гетьман

**Тахікардія як чинник
серцевої недостатності:
стратегії ведення хворих**

Читайте на сторінці **48**



Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад, діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрель гідроксифулату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:
 - із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST** у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою. **Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.** Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** У хворих із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з однократової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST** клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з однократової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДІАСТІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

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

- які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- із гострим коронарним синдромом:
 - із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чресшкірної коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
 - із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST** у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою. **Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.** Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослі та хворі літнього віку.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із **гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST** (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з однократової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із **гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST** клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з однократової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. **Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.** Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. **Пацієнтам з фібриляцією передсердь** клопідогрель застосовувати в однократовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДІАСТІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

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



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)

Кордарон®

аміодарон

ЗАДАЄ РИТМ



ПОКАЗАННЯ:

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

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

Склад. Діюча речовина: аміодарон; 1 таблетка містить аміодарону гідрохлориду 200 мг. Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Спосіб застосування та дози.

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

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу КОРДАРОН®, таблетки, 200 мг; № 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері; таблетки по 200 мг; по 3 блістери у картонній коробці; № 30 (15x2): по 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці. РП UA/3683/02/01. Наказ МОЗ України №882 від 14.04.2020

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

Вибір стратегії ведення осіб із фібриляцією передсердь: що важливіше — ритм або частота?

Актуальним питанням сучасної кардіології залишається вибір оптимальної тактики ведення пацієнтів із порушеннями серцевого ритму. Одним із поширених різновидів аритмії є фібриляція передсердь (ФП). Із доповіддю про особливості антиаритмічної терапії (ААТ) у хворих на ФП на XXII Національному конгресі кардіологів виступив завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов.

Згідно з даними проведеного у Швеції дослідження, що включало більш як 270 тис. пацієнтів із ФП, вперше діагностована ФП є незалежним фактором ризику смерті (Andersson et al., 2013). Серед чинників, які визначають погіршення прогнозу в осіб із ФП, — наявність гострої «фонової» хвороби серця і потенційний ризик появи життєво небезпечних аритмій.

Крім того, є ускладнення, специфічні для ФП:

- тромбоемболії;
- тахікардіоміопатії;
- загроза розвитку серцевої недостатності (СН);
- когнітивні розлади;
- зниження якості життя хворих.

Ризики зростають у міру прогресування аритмії (Stambler et al., 2003). Частота виявлення СН в осіб із різними формами ФП варіює від 29,8% при вперше виявленому епізоді до 32,9 і 44,3% при пароксизмальній та персистентній формам відповідно, а також до 55,6% при перманентній формі (Cardoso et al., 2013).

При виборі стратегії лікування пацієнта з аритмією постає дискусійне запитання: що важливіше — ритм чи частота серцевих скорочень (ЧСС)? У даній ситуації необхідно мати задокументований епізод порушення серцевого ритму, за першого звернення — спробувати зареєструвати аритмію за допомогою неінвазивних, або, у разі високого ризику, інвазивних методів дослідження. Це дозволить обрати оптимальний підхід до терапії. Також доцільно обговорювати тактику лікування при персистентній чи тривало персистентній ФП, наявних частих пароксизмах ФП чи неефективності ААТ.

У дослідженні AFFIRM (2002) порівнювали схеми ведення хворих на ФП із контролем ритму або ЧСС з позиції прогнозу щодо виживання. Було продемонстровано, що різниця показників смертності від усіх причин у зазначених підгрупах становила 23,8 і 21,3% відповідно. Препаратом виживання, зокрема, було тривале збереження синусового ритму, відношення ризику (ВР) становило 0,54. Такі самі висновки науковці зробили за результатами випробування EAST-AFNET 4, зауваживши, що саме ранній контроль синусового ритму має кращі прогнози (Kirchhof et al., 2020).

За словами спікера, ефективний контроль ритму дозволить відтермінувати час до формування у хворого постійної форми ФП і мати кращі прогнози для виживання. Результати дослідження EAST-AFNET 4 демонструють ефективність стратегії для пацієнтів віком від 70 років, у яких анамнез захворювання на ФП становив менш ніж один рік, а у 38% учасників це був перший

симптомний епізод. У 90% хворих до терапії були включені антикоагулянти.

Дослідники отримали такі результати:

1. Контролю ритму за допомогою антиаритмічних препаратів (ААП) досягнуто у 87% пацієнтів.

2. Лише 8% хворих потребували лікування за допомогою радіочастотної катетерної абляції (РЧКА) на момент початку спостереження і 20% — протягом наступних двох років.

3. Ранній контроль ритму асоціювався зі зниженням частоти серцево-судинної смертності (ВР 0,72) та інсультів (ВР 0,65).

Окрім того, ефективність ААТ у запобіганні інсульту й серцево-судинним ускладненням доведено у дослідженні

ATHENA (рисунок) (Connolly et al., 2009). Автори виявили зменшення кількості та тривалості пароксизмів ФП на тлі приймання ААП III класу дронедазону порівняно із плацебо.

Одним із представників групи ААП III класу є аміодарон, ефективність якого доведено для збереження синусового ритму (Aggarwal, 2000). На сучасному фармацевтичному ринку України даний ААП представлений препаратом Кордарон («Санофі»).

Серед критеріїв вибору на користь стратегії контролю ритму при симптомній ФП слід виділити (ESC, 2020):

- молодий вік;
- перший епізод ФП або короткий анамнез захворювання;



О.Й. Жарінов

- наявну тахікардіоміопатію;
- помірну дилатацію лівого передсердя чи порушення внутрішньопередсердної провідності;
- відсутність виразних супутніх хвороб, труднощів контролю ЧСС або зв'язку ФП із гострою хворобою;
- бажання пацієнта.

У консенсусі Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) та Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо клінічного застосування ААП і прийняття клінічних рішень, в якому описані різні аритмогенні ефекти ААП, відзначено найнижчий показник для аміодарону — 0,7%. Також у документі вказані особливості застосування ААТ при структурній хворобі серця, зокрема стосовно того, що слід уникати використання ААП класів IA, IC і III, крім аміодарону і соталолу, в пацієнтів із виразною структурною хворобою серця (як-то дилатаційна кардіоміопатія, дисфункція лівого шлуночка, інфаркт/ішемія міокарда).

Обмеженням для використання аміодарону може бути тривалий QT. Зміни на електрокардіограмі, при яких потрібно розглядати питання щодо припинення ААТ для аміодарону: симптомна брадикардія та збільшення тривалості корегованого QTc >500 ms (Dan et al, 2018).

Також Олег Йосифович представив положення настанови ESC (2021) щодо контролю ритму в пацієнтів із симптомною ФП (при збереженні симптомів на тлі контролю ЧСС). Відповідно до рекомендацій, продемонстроване важливе місце аміодарону в арсеналі ААП (таблиця).

Стратегія терапії при рецидиві ФП на тлі аміодарону має декілька варіантів:

1. Підвищення дози аміодарону із залученням β-блокатора.
2. Катетерне лікування.
3. Зміна тактики лікування ФП.

На сьогодні у лікуванні пацієнтів із ФП пріоритетною є тактика збереження ритму. Кордарон являє собою потужний засіб ААТ в арсеналі сучасного кардіолога.

Підготувала **Ольга Загора**

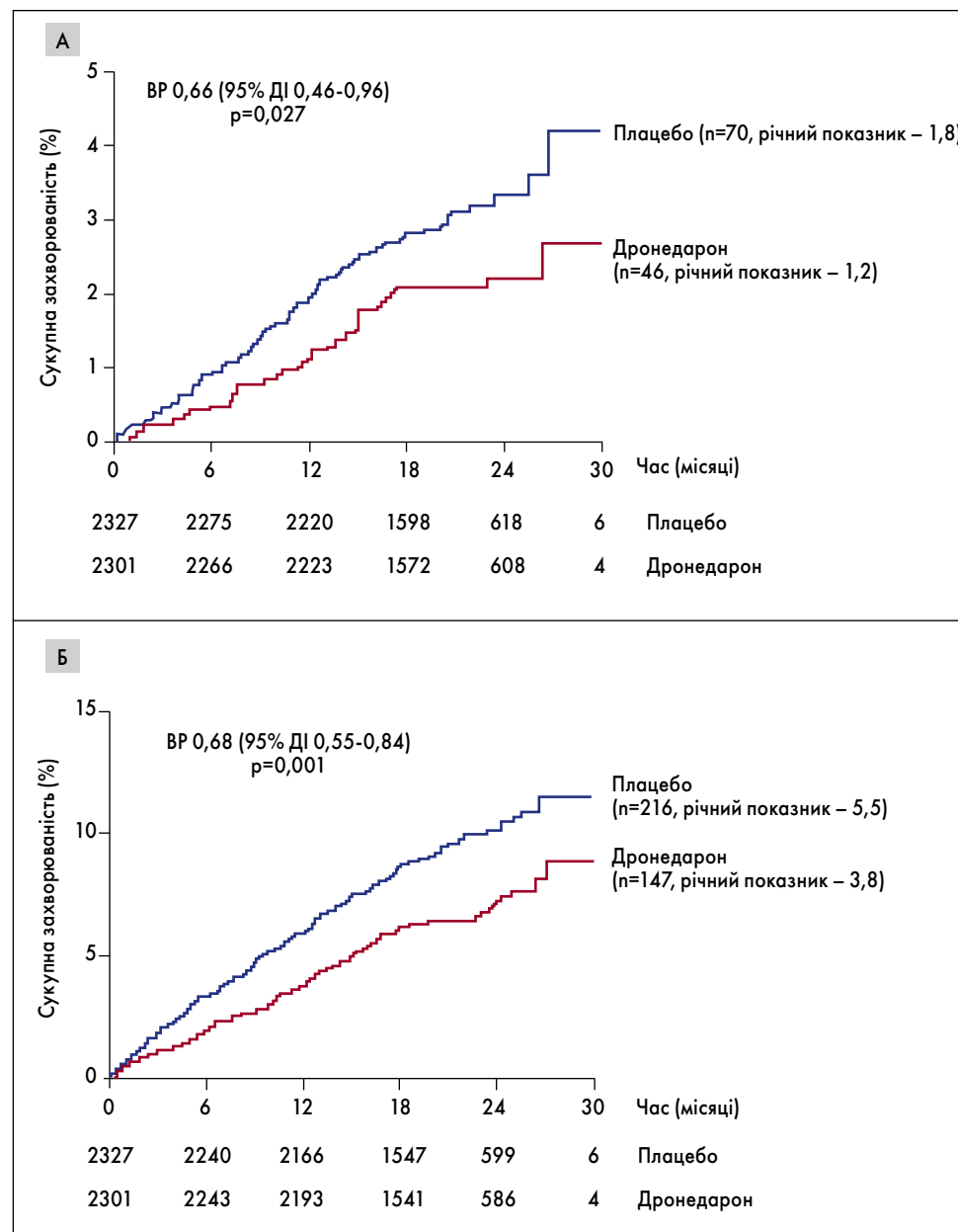


Рисунок. Порівняння ефективності дронедазону порівняно із плацебо щодо попередження інсультів (А) та серцево-судинних ускладнень (Б)

Таблиця. Контроль ритму в пацієнтів із ФП та супутньою кардіологічною патологією			
Етапи лікування	Без структурної хвороби серця	ІХС без СН, клапанна хвороба	СН
I	Флекаїнід, пропafenон, дронедазон, соталол	Аміодарон, дронедазон, соталол	Аміодарон
II	РЧКА	РЧКА	РЧКА
III	Аміодарон	Аміодарон	

Примітка. ІХС – ішемічна хвороба серця.



НА 1357 БІЛЬШЕ ЩАСЛИВИХ МОМЕНТІВ РАЗОМ ІЗ ДІДУСЕМ

ЗВЯДКИ НАДІЙНОМУ ЗАХИСТУ* ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ нФП

Ксарелто®:

- ефективна профілактика інсульту та в 2 рази нижчий ризик фатальних кровотеч¹
- краще збереження функції нирок[#]

20% зниження ризику смерті від серцево-судинних подій у пацієнтів із нФП та ЦД²

20 мг 1 р/д **15 мг 1 р/д**
спеціальна доза для пацієнтів із порушенням функції нирок (КлКр 15–49 мл/хв)

Просте та зручне дозування Ксарелто® з високим рівнем прихильності пацієнтів¹·⁵

Застосовувати з обережністю пацієнтам із КлКр 15–29 мл/хв. Не рекомендовано до застосування пацієнтам із КлКр <15 мл/хв. Ксарелто® 20 мг 1 р/д для пацієнтів із нФП і КлКр ≥50 мл/хв. Ксарелто® 15 мг 1 р/д для пацієнтів із нФП і КлКр 30–49 мл/хв.

Ксарелто® Таблетки, великі піловова оболонка, по 15 мг або 20 мг. 1 таблетка, вкрита піловою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану. 1 таблетка, вкрита піловою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання:** Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу. Клінічно значуща активна кровотеча. Укорочення або стиснення, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотечі, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, зльовієї пуповини з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесена травма голови або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очях, нещодавній внутрішньоочеревний кроволив, варикозне розширення вен стравоходу (визначене чи підозрюване), артеріовенозна мальформація, анемізація судин або знані за розміром внутрішньосудинні або внутрішньосерцеві судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, далтепарин і т. п.), похідними гепарину (фундапаринукс і т. п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатан етесилат, апіксан і т. п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або випадки, коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Застосування печінки, не асоційовані з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотечі, у тому числі цироз печінки класу B та C (за класифікацією Чайлда – Пей). Вік пацієнта до 18 років. Період вагітності або годування груддю. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** Більша застосування ривароксабану вивчалась в 13 дослідженнях фази III з участю 53103 пацієнтів, які отримували ривароксабан. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі віднесені до побічних реакцій як кровотечі. Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %). Детальна інформація про мовили побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Утримувати період лікування, рекомендову-

* Матеріал на увазі ефективності Ксарелто® у профілактиці інсульту та системної емболії, щонайменше застосування варфарину за результатами дослідження ROCKET AF¹. Частота основного показника безпеки (великих та невеликих клінічно значущих кровотеч) не відрізнялась у групі терапії варфарином та ривароксабаном.
¹ При застосуванні Ксарелто® у порівнянні з АВК відносно результатів досліджень реальної клінічної практики!
² Зниження відносного ризику смерті від серцево-судинних подій при застосуванні Ксарелто® у пацієнтів з нФП та цукровим діабетом у порівнянні з АВК за результатами post hoc аналізу дослідження ROCKET AF¹.
³ нФП – неклапанна фібриляція передсердь, ЦД – цукровий діабет, АВК – антагоніст вітаміну К, р/д – разів на добу, КлКр – кліренс креатиніну.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
2. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(21):2621-2632. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087.
3. Coleman CI, Kreuz R, Sood N, et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:107602691986835.
4. Bantala S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). Am Heart J. 2015 Oct;170(4):675-682.e8.
5. Kirchhof P, Raadach G, Kim YH, et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. J Am Coll Cardiol. 2018;72(14):141-153.

Інформація про лікарський засіб. Для медичних та фармацевтичних працівників.

ТОВ «БАЙЕР»
04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел: (044) 220-33-00
www.bayer.ua

Б
A
Y
E
R

Ксарелто®
P
R
I
V
A
R
O
X
A
B
A
N



ВІСНИК online

щомісячний дайджест для лікарів

Щомісяця ми збираємо найкращі (за читачьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



 **Health-ua.com**  Видавничий дім «Здоров'я України»  Health-ua.com

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Вибір стратегії ведення осіб із фібриляцією передсердь: що важливіше – ритм або частота?	3
Лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: переваги інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу	6
Порівняльна оцінка профілю безпеки пероральних антикоагулянтів прямої дії в реальних клінічних умовах	10
Артеріальна гіпертензія як причина хвороби дрібних церебральних судин	11
Порівняльна ефективність сартанів та інгібіторів АПФ у пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда	13
Погляд на інтенсивність антитромбоцитарної терапії: сучасні тенденції	20
Територія правильного ритму: безпека, доведена практикою.	27
Особливості переведення підлітків із вродженою вадою серця у дорослу категорію пацієнтів	30
Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь	33
Амбулаторне моніторування електрокардіограми.	35
Прекондиціонування міокарда у пацієнтів кардіологічного профілю: можливості нікорандилу.	39
Профілактика серцево-судинних захворювань у клінічній практиці	40
Артеріальна гіпертензія із супутніми факторами ризику: як підвищити ефективність терапії?	45
Тахікардія як чинник серцевої недостатності: стратегії ведення хворих	48
Особливості ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця	50
Ведення пацієнтів з ураженням та інфарктом міокарда на тлі черезшкірного коронарного втручання	52

РЕВМАТОЛОГІЯ

Місце біопрепаратів у лікуванні ревматичних захворювань	15
Системний остеопороз: корекція кальцієвого дисбалансу	19
Аспекти лікування хворих на ревматичну поліміалгію.	46

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Діагностика й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності: нові європейські рекомендації	22
Застосування дапагліфозину та діуретиків у хворих на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду	25

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Коронавірусна інфекція і тяжкі поліоргани ускладнення: розбір клінічного випадку С.М. Стаднік, І.М. Осітк, В.М. Детков, А.С. Ткачук	8
Серцево-судинні захворювання і COVID-19: механізми ураження та клінічні особливості	17
Роль дефіциту калію і магнію у розвитку порушень ритму серця та шляхи корекції.	29

ПЕРЕДПЛАТА НА 2022 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на тематичний номер
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати:

- на 1 місяць – 125,00 грн
- на 6 місяців – 372,50 грн
- на 1 рік – 739,00 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: UA283052990000026001000107530 в АТ КБ «Приватбанк», МФО 305299, код ЄДРПОУ 41393830;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- вказати адресу доставки примірників.



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр [UA283052990000026001000107530] Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: П.Л.Б. Почтовий індекс та адреса платника	Період місяців (2022 р.)	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	Дата «___» ____ 20__ р.	
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 Пр [UA283052990000026001000107530] Банк отримувача: АТ КБ «Приватбанк» МФО: 305299 Платник: П.Л.Б. Почтовий індекс та адреса платника	Період місяців (2022 р.)	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)	Дата «___» ____ 20__ р.	
Касир	Касир		

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

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович
Видавництво ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Ігор Іванченко
ДИРЕКТОР ІЗ РОЗВИТКУ Людмила ЖдановаСвідоцтво KB № 14877-3848P 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

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

Газету віддруковано у ТОВ «СТУДІЯ 69», вул. Петра Сагайдачного, буд. 11, м. Київ, 04070

Підписано до друку: листопад 2021 р.
Замовлення № 220112021. Наклад 15 000 прим.

Юридично підтверджений наклад

Лікування серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду: переваги інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України (23-24 вересня 2021 року, м. Київ)

Нещодавно отримані наукові дані стали історичним переворотом у лікуванні хворих на серцеву недостатність (СН): інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) включені в оновлені європейські рекомендації щодо ведення пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ).

Сучасне лікування хронічної СН: ключові положення оновлених європейських рекомендацій



Завідувач відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Леонід Георгійович Воронков зазначив, що цього року з'явилися нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо діагностики та лікування гострої та хронічної СН. Вони є ґрунтовними та логічно витікають із попереднього клінічного досвіду й фундаментальних досліджень (McDonagh et al., 2021). Також відбулося оновлення узгодженого рішення експертів Американської колегії кардіологів (ACC) з оптимізації терапії СН, зокрема надано відповіді на 10 основних запитань, що стосуються СНзНФВ (Maddox et al., 2021).

У разі підозри на СН слід визначити фактори ризику, оцінити симптоми/ознаки, зміни на електрокардіограмі, а також рівень натрійуретичних пептидів: N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) або натрійуретичного пептиду типу В (BNP). При вмісті NT-proBNP більш ніж 125 пг/мл чи BNP більш ніж 35 пг/мл існує ймовірність СН. Натомість, якщо концентрація натрійуретичних пептидів менша від зазначеної, слід розглянути інший діагноз.

Якщо підозра на СН залишається (рівні натрійуретичних пептидів перевищують вищевказані), наступним кроком є проведення ехокардіографії. У разі наявності патологічних ознак визначають фенотип СН за ФВ:

- при ФВ менш ніж 40% йдеться про СНзНФВ;
- при 41-49% має місце СН із помірно зниженою ФВ (СНпзФВ);
- при 50% та більше спостерігається СН зі збереженою ФВ (СНзФВ).

Своєю чергою після визначення фенотипу СН уточнюють її етіологію та розпочинають лікування.

СНзНФВ являє собою саме той фенотип СН, коли хворих необхідно лікувати за стандартами, що доповнюються кожні декілька років. Лікарськими засобами, рекомендованими пацієнтам зі зниженою ФВ лівого шлуночка (ЛШ), є:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ; І, А) або сакубітрил/валсартан (доцільно замінити іАПФ) (І, В);
- β-блокатори (ББ; І, А);
- антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР; І, А);
- ІНЗКТГ-2 дапагліфлозину та емплагліфлозину (І, А).

Отже, звертає увагу поява в останній настанові нових препаратів – дапагліфлозину та емплагліфлозину, додавання яких до сучасної терапії хронічної СН (іАПФ/сакубітрил/валсартан + ББ + АМР) дозволяє суттєво знизити показники серцево-судинної (СС) смертності та частоту госпіталізації

з приводу СН (McMurray et al., 2019; Packer et al., 2020).

Зокрема, у дослідженні EMPEROR-Reduced було продемонстровано, що емплагліфлозин знижував ризик СС-смерті або госпіталізації з приводу СН на 25% (Packer et al., 2020).

Фармакологічними засобами другої лінії, що показані окремим пацієнтам зі зниженою ФВ ЛШ, які залишаються симптомними на терапії препаратами першої лінії, є блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (БРА; І, В), інгібітори Іf-каналів (івабрадин) (ІІа, В), стимулятор рецепторів розчинної гуанілатциклази (ІІб, В), гідралазин / ізосорбиду динітрат (ІІа/ІІб, В) і дигоксин (ІІб, В).

За словами спікера, алгоритм лікування хронічної СНзНФВ передбачає якомога раннє призначення іАПФ або сакубітрилу/валсартану, ББ, АМР, дапагліфлозину або емплагліфлозину, а також петльового діуретика (за умов затримки рідини) (клас І). Якщо ФВ становить ≤35%, а ширина комплексу QRS ≥130 мс, рекомендовано імплантацію кардіоресинхронізуючого пристрою із супутньою функцією дефібрилятора (CRT-D). Натомість при ФВ <35% та ширині комплексу QRS <130 мс доцільним є встановлення імплантованого кардіовертера (ICD). Коли ж симптоматика СН зберігається, слід призначати препарати класу ІІ (ESC, 2021).

Препаратами, що можуть бути розглянуті для лікування осіб із СНпзФВ, є іАПФ, БРА, ББ, АМР та сакубітрил/валсартан (для усіх ІІб, С).

Рекомендації стосовно лікування пацієнтів із СНзФВ не зазнали змін. Як і раніше, доцільними є скринінг/терапія етіологічної причини СН і супутніх серцево-судинних та інших станів (І, С).

Діуретики показані пацієнтам з ознаками затримки рідини незалежно від фенотипу СН з метою зменшення симптомів/ознак СН (І, С).

Окремим актуальним питанням є необхідність забезпечення якомога більш раннього призначення усіх компонентів фармакологічної «квадротерапії» при хронічній СНзНФВ. Так, за даними останнього метааналізу, якщо пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ лікувати без нейрогуморальних антагоністів, упродовж 1 року смертність становить 17%, якщо хворих лікувати лише іАПФ + ББ – смертність протягом 1 року складає 9,4%, якщо пацієнтів лікувати потрійною терапією іАПФ + ББ + АМР – смертність за цей період становить 7%, якщо хворих лікувати потрійною терапією сакубітрилом/валсартаном + ББ + АМР – смертність протягом 1 року становить 5,6%, якщо ж пацієнтів лікувати чотириконтентною терапевтичною схемою сакубітрилом/валсартаном + ББ + АМР + ІНЗКТГ-2 – смертність за 1 рік становить 4,7% (Miller et al., 2021).

Таким чином, застосування «квадротерапії» дозволяє подовжити тривалість життя пацієнтів із СНзНФВ приблизно у 4 рази. Одним з актуальних запропонованих алгоритмів схеми

«квадротерапії», який враховує ризик настання побічних ефектів препаратів, є наступний:

- **І етап:** призначити ББ (знижують ризик раптової смерті) та ІНЗКТГ-2 (зменшують ймовірність госпіталізації з приводу СН та здатні пом'якшувати короткостроковий ризик погіршення перебігу СН, що може виникнути на початку терапії ББ) – протягом 1-2 тижнів.

- **ІІ етап:** додати інгібітор рецепторів ангіотензину і неспілізину (ІРАН), якщо систолічний артеріальний тиск >100 мм рт. ст. (перш ніж перейти на ІРАН, оцінити переносимість на тлі застосування ІРАН щодо розвитку гіпотензії) – протягом 1-2 тижнів.

- **ІІІ етап:** додати АМР, якщо рівень калію у сироватці крові є нормальним та немає тяжкого порушення функції нирок.

Усі три етапи реалізують протягом 4 тижнів. Після цього необхідно збільшувати дози нейрогуморальних антагоністів для досягнення цільових. ІНЗКТГ-2 емплагліфлозин можна призначати одразу в дозі 10 мг/добу, оскільки він не потребує титрування.

Зміна парадигми у веденні хворих на СН: нова терапія першої лінії



Керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Олександр Миколайович Пархоменко

зазначив, що терапія СН на даний час залишається неоптимізованою незважаючи на поточні настанови. Так, 39,1% пацієнтів не отримують іАПФ/БРА, 86,1% – ІРАН, 65,9% – АМР, 32,9% – ББ, 26,2% – іАПФ/БРА/ІРАН (Greene et al., 2018). Ситуацію ускладнює також той факт, що хворий має перебувати у стаціонарі не більше ніж 9 днів. Натомість у стаціонарі для нестабільних пацієнтів, які нещодавно перенесли декомпенсацію і мають підвищені ризики, є можливість призначати всі препарати під контролем функції нирок, артеріального тиску та, зокрема, оцінити безпеку терапії.

СН має широкий спектр клінічних наслідків, включно з ураженням нирок. При цьому варіантів лікування, які б забезпечували достатній захист нирок в осіб із СН, до цього часу не було.

Із цього приводу певний інтерес представляють результати подвійного сліпого дослідження EMPEROR-Reduced, у якому 3730 пацієнтів із СН ІІ, ІІІ чи ІV ФК та ФВ ≤40% розподілили для приймання емплагліфлозину (10 мг/добу) або плацебо на додаток до рекомендованої терапії. Клінічними наслідками були:

- первинна кінцева точка, що передбачала час до першої події підтвердженої СС-смерті або гострої СН;
- вторинні кінцеві точки, які включали першу та повторні події підтвердженої

гострої СН і нахил розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), що є показником функції нирок у довгостроковій перспективі.

Ефект емплагліфлозину на первинну кінцеву точку був стійким у хворих незалежно від наявності або відсутності ЦД.

Окрім того, загальна кількість госпіталізацій із приводу СН була меншою на тлі застосування емплагліфлозину на 30% порівняно із плацебо.

Що стосується ренальних наслідків, річна швидкість зниження рШКФ була повільнішою у групі емплагліфлозину порівняно із плацебо (-0,55 vs -2,28 мл/хв/1,73 м²; p<0,001). **Кількість серйозних ускладнень, як-от термінальна стадія хвороби нирок або стійке суттєве зниження рШКФ, вдалося зменшити на 50% у хворих на лікуванні емплагліфлозином.**

Отже, було зроблено висновок, що серед пацієнтів, які отримували рекомендовану терапію СН, хворі групи емплагліфлозину мали нижчий ризик СС-смерті або госпіталізації з приводу СН, ніж при використанні плацебо, незалежно від наявності або відсутності ЦД (Packer et al., 2020).

Для оригінального препарату емплагліфлозину (Джардінс®) в Україні 11.08.2021 р. зареєстроване нове показання для застосування: Джардінс® показаний для лікування дорослих пацієнтів із симптоматичною хронічною СНзНФВ та може використовуватися у хворих із рШКФ >20 мл/хв/1,73 м².

При цьому, як підсумував О.М. Пархоменко, завжди варто усвідомлювати, що успіх лікування залежить не тільки від терапії, але й своєчасного її призначення.

Переваги ІНЗКТГ-2 для хворих на СНзНФВ: практичні питання інтродукції терапії



Професорка кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету, д. мед. н. Олена Акіндинівна Коваль озвучила актуальне запитання: як діяти, і що саме важливо

для оптимальної фармакотерапії хронічної СН? За її словами, насамперед слід уникати інерції, бездіяльності та «стабільної» СН. До того ж варто пам'ятати, що СН вбиває майже як рак, якщо її адекватно не лікувати. **При цьому час відіграє критичну, часто вирішальну роль, оскільки своєчасна терапія зберігає життя і запобігає розвитку ускладнень.**

Окрім доказової бази, для впровадження лікування мають значення переносимість препарату, доступність, вартість, а також уподобання хворого/лікаря. Це впливає на кінцевий вибір терапії, режим дозування, послідовність лікування (Lam, Butler, 2020).

Відповідно до оновлених рекомендацій як ACC, так і ESC 2021 р. стосовно включення ІНЗКТГ-2 у лікування СНзНФВ незалежно від наявності ЦД передбачено, що емплагліфлозин можна одразу додавати до іАПФ/АРА, антагоністів альдостерону (АА) та ІРАН.

Слід зазначити, що у той час як іАПФ призначають без попередніх клінічних умов, при застосуванні ББ важливою є стабільність стану хворих. Також раннє призначення емпагліфлозину дозволяє збільшити користь від терапії АА та ІРАН.

Основні клінічні сценарії є такими:

1. Хворий отримує лише діуретик: емпагліфлозин можна призначати одразу, оскільки ризик подальшого критичного зменшення об'єму циркулюючої крові відсутній, знижується об'єм інтерстиціальної рідини, тож ефективність діуретика не зменшується (за даними дослідження EMPEROR-Reduced).

2. Пацієнт отримує комбіноване лікування іАПФ + діуретик: емпагліфлозин можна призначати одразу, оскільки немає ризику додаткової значної гіпотензії (за даними дослідження EMPEROR-Reduced).

3. Хворий отримує потрібну комбінацію іАПФ + діуретик + ББ: емпагліфлозин можна призначати одразу; за рахунок швидкої дії препарату та підвищення якості життя пацієнтів доступна подальша титрація ББ до цільових доз (зазвичай 2/3 хворих їх не досягають).

У дослідженні EMPEROR-Reduced емпагліфлозин (Джардінс®) не призводив до зростання частоти симптоматичної гіпотензії навіть у пацієнтів із високим ризиком. Окрім того, було встановлено, що на відміну від АМР, а також петльових та тіазидних діуретиків препарат не спричиняв дисбалансу електролітів. Джардінс® має одноразовий режим дозування: 1 таблетка на добу без необхідності титрування або підбору дози.

Рідші клінічні сценарії передбачають наступне:

- хворий отримує іАПФ + діуретик + ББ + АА: можна одразу ж призначати емпагліфлозин, який допомагає утримати терапію АА;
- пацієнт отримує ІРАН + діуретик + ББ + АА: можна одразу призначати емпагліфлозин.

Окрім того, було показано, що серед пацієнтів, які приймали АА на вихідному рівні, хворі групи емпагліфлозину на 22% рідше, ніж на тлі плацебо припиняли лікування АА після рандомізації. Загалом використання АА не впливало на ефект емпагліфлозину щодо зниження несприятливих наслідків СН та попередження ренальних ускладнень, при цьому лікування емпагліфлозином було пов'язане із меншою часткою відміни АА (Parker et al., 2021).

Також встановлено, що супутнє використання емпагліфлозину із сакубітрілом/валсартаном (ІРАН) сприяє зниженню ризику СС-смерті та госпіталізації з приводу СН, уповільнює зниження рШКФ та не погіршує переносимість лікування.

Згідно з новими рекомендаціями щодо потреби одночасного переходу з іАПФ на ІРАН та призначення ІНЗКТГ-2, це можливо за відсутності у пацієнта гіпотензії. Якщо хворий страждає на гіпотензію, слід діяти послідовно. Однак для реалізації повного позитивного ефекту ІРАН необхідне досягнення цільових доз. Своєю чергою емпагліфлозин не потребує титрування, до того ж сприятлива дія препарату розпочинається дуже швидко.

Також порівняльний аналіз даних EMPEROR-Reduced у хворих на СН із/без ЦД переконливо продемонстрував, що емпагліфлозин:

- уповільнює прогресування зниження функції нирок у пацієнтів із/без ЦД, а також виникнення термінальної стадії захворювання нирок або стійкого виразного зниження рШКФ;
- подовжує час до первинної госпіталізації з приводу СН або СС-смерті,

знижує загальну частоту первинної та вторинної госпіталізації через СН;

- зменшує вміст натрійуретичного пептиду.

Професорка О.А. Коваль підкреслила, що, незважаючи на прийнятну в повсякденній практиці схему призначення ІНЗКТГ-2, зокрема емпагліфлозину в лікуванні СНзНФВ, а також малу кількість побічних ефектів, рекомендовано:

- детально розпитати пацієнта щодо сечокам'яної хвороби в анамнезі (не рідкість в осіб із високими метаболічними ризиками);
- оцінити останні показники аналізу сечі (якщо є можливість — зіставити в динаміці);
- проводити додаткові гігієнічні процедури та термічну обробку білизни (у перші тижні після призначення ІНЗКТГ-2).

Запитання та відповіді

? Якщо у хворого без ЦД у процесі лікування емпагліфлозином відбулося зростання ФВ від 23 до 45%, формально за інструкцією його слід відмінити. Як краще вчинити у цій ситуації: припинити чи продовжити терапію?

Л.Г. Воронков: В інструкції та рекомендаціях йдеться про призначення лікарського засобу, але не про продовження його застосування у разі зміни стану хворого, зокрема збільшення ФВ. Натомість, якщо пацієнту допомогло лікування, варто його продовжувати, за виключенням випадків, коли наявний дифузний міокардит: наприклад, якщо ФВ зросла із 30 до 50%, можна розглянути відміну препарату.

? Пацієнт отримує ІНЗКТГ-2, ІРАН, ББ, АМР, а також діуретик. На тлі призначеної терапії ФВ ЛШ підвищилася, то ж чи варто далі приймати діуретик?

Л.Г. Воронков: Діуретики — це засоби симптоматичної терапії, які застосовують за потреби. Отже, слід виходити з основної тези: за підтримувальної терапії (в амбулаторних умовах) використовувати пероральний діуретик у мінімальній дозі щоденно, що забезпечує перебування пацієнта в еуволемічному стані.

Зокрема, у даній ситуації необхідно оцінити стан хворого, орієнтуючись на його симптоми, і вже залежно від цього лікар сам, на свій розсуд, приймає рішення. Якщо пацієнт має сприятливі клінічні показники, та спостерігається підвищення ФВ, для нього можна рекомендувати режим прийому діуретика через день. Після цього через 2-3 тижні слід скорегувати терапію або залишити попереднє призначення з огляду на конкретну ситуацію.

Підготувала **Олександра Демецька**

3

Джардінс®
(емпагліфлозин)

**МОЖЛИВОСТІ
СТВОРЕНІ ДЛЯ ВАС**

**В Україні зареєстровано показання
для дорослих пацієнтів
з хронічною серцевою недостатністю
зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ)*1**

Примітки
*Дорослі пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (клас NYHA II, III або IV) та зниженою фракцією викиду (ФВЛШ ≤40%)
Література. 1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2021 р. 2. Packer M, Anker S, Butler J, et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. (EMPEROR-Reduced® results and the publication's Supplementary Appendix).

Коротка інструкція для препарату Джардінс®:

Склад:
діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів.

Показання.
Цукровий діабет 2 типу

Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами.

Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».

Серцева недостатність
ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду *

Спосіб застосування та дози.*

Дозування
Цукровий діабет 2 типу

Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»).

Серцева недостатність
Рекомендована доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу.

Спосіб застосування
Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день.

Протипоказання.
Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Побічні реакції.*
Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. **Р.П. в Україні:** № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. *Для докладної інформації див. Інструкцію для медичного застосування препарату.

Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71, або електронною поштою PV_Local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com

**Boehringer
Ingelheim**

Коронавірусна інфекція і тяжкі поліорганні ускладнення: розбір клінічного випадку

У кожного лікаря є свій цвинтар. Про це слід казати всім, хто хоче йти у дану професію. Це правда, з якою доведеться жити все життя. Втім, у кожного лікаря є свій дитячий садочок, школа чи навіть ціле місто тих, кому вдалося допомогти і зберегти життя. І це варто того, щоб піти у дану професію...

За словами М.М. Амосова

Особливості COVID-19

Друге десятиліття XXI ст. назавжди увійде в історію людства як час боротьби з новою коронавірусною інфекцією (COVID-19), що набула характеру пандемії. Вона зачепила усі, без винятку, держави світу і стала одним із головних чинників, які визначили хід подальшої історії світової спільноти та значно змінили сучасні уявлення про майбутній розвиток людської цивілізації.

На даний час накопичено значну кількість наукового матеріалу, а також вже наявний практичний досвід із питань біологічних характеристик нового коронавірусу та клінічної симптоматики COVID-19. На цій основі розроблено низку лікувальних тактик залежно від характеру перебігу захворювання та виявлено чинники, що спричиняють зростання летальності. Крім того, встановлено фактори, які гальмують розвиток негативного сценарію гострого вірусного процесу [1, 4, 8].

Тяжкий гострий респіраторний синдром, викликаний коронавірусом, набув масштабу надзвичайної пандемії [11]. Клінічний перебіг цієї інфекції часто відповідає критеріям гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) із прогресувальною тяжкістю, який часто призводить до летальних результатів [7, 9, 11].

Функціональними наслідками цього специфічного ГРДС є драматичне посилення вентиляційно-перфузійного дисбалансу і втрата рефлексу гіпоксичної вазоконстрикції з виразним компонентом мікросудинного тромбозу легень, що підтверджується підвищенням рівня лактатдегідрогенази і D-димеру [5]. На пізніх стадіях ГРДС прогресування пошкодження ендотелію при мікросудинному тромбозі може не лише локально поширюватися в легенях, але й посилювати системну запальну реакцію, що залучає мікросудинне русло нирок, головного мозку, серця та інших життєво важливих органів [2, 10]. Головною особливістю тяжкої коронавірусної хвороби є артеріальна гіпоксемія, що значно перевищує аномалії у легеневій механіці (зниження комплаєнсу) [3, 6, 12].

На сьогодні існує чимало серйозних прогалин у доказовій базі — як щодо клінічних характеристик, так і лікування коронавірусної інфекції COVID-19. У зв'язку з цим, розглянемо клінічний випадок із метою висвітлення деяких клінічних особливостей тяжкої вірусної пневмонії, асоційованої з ГРДС, при COVID-19 із поліорганними ускладненнями.

Клінічний випадок

Хворий Ф., 52 роки, військовослужбовець, госпіталізований в інфекційне відділення гарнізонного госпіталю 22.03.2021.

Скарги. Підвищення температури тіла до 38,9 °С, періодичний кашель з утрудненим виділенням харкотиння слизового характеру, головний біль, виразна загальна слабкість, біль у грудній клітці.

Анамнез. Курив протягом 33 років (індекс куріння — 33 пачко-років). Досі вважав себе здоровим. За місцем роботи щорічно проходив диспансеризацію із проведенням флюорографії органів грудної клітки (ОГК) — патології органів дихання виявлено не було.

Зі слів хворого, 10.03.2021 брав участь у вуличній бійці, отримавши удари по тулубу, після чого відчував біль у грудях, проте по медичну допомогу не звертався. Надалі, 18.03.2021, відзначив посилення болю у правій половині грудної клітки, виразну загальну слабкість, підвищення температури тіла до 38 °С. Самостійно приймав жарознижувальні препарати (з тимчасовим ефектом), проте лихоманка не минала. 21.03.2021 звернувся у медпункт, скерований на обстеження у госпіталь, де оглянутий інфекціоністом.

Об'єктивний статус. Загальний стан хворого середньої тяжкості. Положення активне. Апетит знижений. Периферичні лімфовузли не збільшені, неболучі. Слизова зів гіперемована. Дифузний акроціаноз. На шкірі обличчя в ділянці правої нижньої повіки гематома розміром 2×4 см, у ділянці грудної клітки справа на рівні 6-8 ребер гематома розміром 3×4 см. Пальці кистей рук у вигляді «барабаних паличок», нігтьові пластинки — «годинникових скелець». Температура тіла — 38,7 °С. Носове дихання дещо утруднене.

Грудна клітка правильної форми, симетрична, в акті дихання бере участь рівномірно. Дихання при аускультатії жорстке, справа нижче кута лопатки вислуховуються крепітувальні хрипи. SpO₂ — 95%. Частота дихання (ЧД) — 20/хв. Тони серця ритмічні, зниженої звучності. Пульс — 85/хв, ритмічний. Артеріальний тиск (АТ) — 130/80 мм рт. ст.

Язик вологий, густо обкладений білим на шаруванням. Живіт симетричний, бере участь в акті дихання, м'який, при пальпації неболучий. Нижній край печінки по краю реберної дуги, неболучий, селезінка не пальпується. Постукування по поперековій ділянці з обох боків неболуче. Набряків немає. Неврологічний статус без особливостей.

Обстеження. 21.03.2021: результат тесту на полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) РНК вірусу SARS-CoV-2 позитивний; загальний аналіз крові (ЗАК): гемоглобін (Hb) — 134 г/л, лейкоцити — 8,8×10⁹/л, лейкоцитарна формула: паличкоядерні — 33%, сегментоядерні — 49%, лімфоцити — 12%, моноцити — 6%, еритроцити — 4,1×10¹²/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 28 мм/год; біохімічний аналіз крові (БАК): загальний білірубін — 12,9 мкмоль/л, аспартатамінотрансфераза (АСТ) — 0,5 Од./л, аланінамінотрансфераза (АЛТ) — 1,3 Од./л, глюкоза — 7,2 ммоль/л, сечовина — 12,8 ммоль/л, креатинін — 152 мкмоль/л, протромбіновий індекс — 75%.

Аналіз харкотиння від 21.03.2021: колір кров'янистий, консистенція в'язка, характер гнійний, епітелій плоский — 2-4-4 у полі зору (п/з), лейкоцити — 15-25-30 у п/з, еритроцити — 4-6-6 у п/з. ЕКГ — ритм синусовий, правильний, ЧСС — 80/хв, нормальне положення електричної осі серця. Рентгенографія ОГК: картина правобічної інтерстиційної субтотальної пневмонії (рис. 1).

Діагноз. Коронавірусна хвороба, спричинена COVID-19 середньої тяжкості. Правобічна субтотальна інтерстиційна пневмонія. Легенева недостатність (ЛН) ІІ ст. Забої (03.2021) м'яких тканин правої половини обличчя, правого плечового поясу, правої половини грудної клітки.

Лікування. Отримувач цефтріаксон, азитроміцин, флуконазол, дексаметазон, амброксол (в/в), гепарин, ацетилсаліцилову кислоту, омепразол, диклофенак, бісопролол, 5 мг калію хлориду + 50 мг глюкози моногідрату, сульфоксамфокайн. На тлі призначеної терапії почувався задовільно.

27.03.2021: у хворого відзначено раптове погіршення стану: посилення задишки (ЧД — 29/хв.), зниження SpO₂ до 64%. У зв'язку з цим переведений на дихання через кисневий концентратор (при інсуфляції кисню через кисневий концентратор SpO₂ підвищилася до 84%). Цефтріаксон замінено на меропенем.

Обстеження. 27.03.2021: ЗАК: Hb — 124 г/л, лімфоцити — 6,7×10⁹/л, ШОЕ — 47 мм/год; аналіз харкотиння: колір кров'янистий, консистенція в'язка, характер слизовий, епітелій плоский — 3-4-4 у п/з, лейкоцити — 10-12-15 у п/з, еритроцити — 4-4-5 у п/з; прокальцитонін — 1,02 нг/мл; електрокардіограма (ЕКГ): синусова тахікардія із ЧСС 110/хв, порушення внутрішньощлуночкової провідності.

30.03.2021: стан погіршувався, з'явилося кровохаркання, посилювалася задишка, SpO₂ знизилося до критичної — 34%, а при подачі кисню через концентратор на животі підвищувалася до 54-60%.

Об'єктивний статус. Хворий збуджений, ціаноз обличчя, ЧД — 29/хв, ЧСС — 120/хв, АТ — 160/100 мм рт. ст. Над легенями дифузно сухі свистячі хрипи, справа вислуховуються звучні крепітувальні хрипи. Діяльність серця

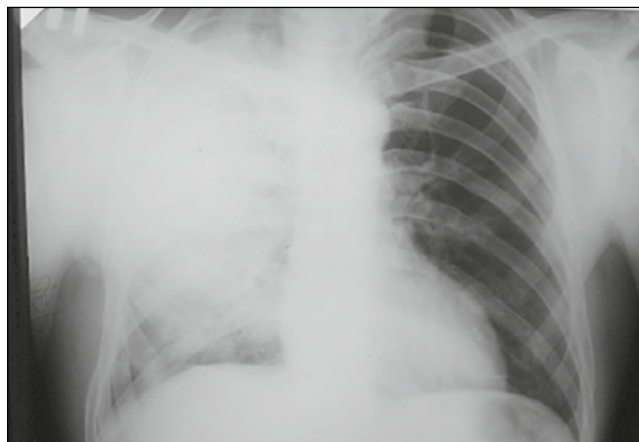


Рис. 1. Рентгенографія легень пацієнта Ф. у дебюті захворювання

ритмічна, тони звучні, тахікардія. Живіт м'який, неболучий. Периферичних набряків немає.

Обстеження. 29.03.2021: рівень D-димеру — 857 нг/мл. 30.03.2021: на рентгенографії ОГК незначне зниження інтенсивності інфільтрації легеневої тканини правої легені, на її тлі — просвітлення.

Із підозрою на тромбоемболію легеневої артерії пацієнт поміщений у відділення анестезіології, реанімації та інтенсивної терапії, переведений на штучну вентиляцію легень (ШВЛ).

Діагноз. Коронавірусна хвороба, спричинена COVID-19, із тяжким перебігом, ускладнена правобічною субтотальною інтерстиційною пневмонією. ЛН ІІІ ст. ГРДС. Гострий інфекційно-токсичний міокардит. Серцева недостатність (СН) І ст.

Подальше лікування. Отримувач цефоперазон + сульбактам, тобраміцин, дексаметазон, реосорбілакт, нандролон, розчин Рінгера, метилпреднізолон, флуконазол, еноксапарин, альбумін, пантопразол, пробіотики, парентеральне харчування.

Після стабілізації стану 07.04.2021 виконано спіральну комп'ютерну томографію (КТ) ОГК, за результатами якої діагностовано ознаки двобічної вірусної (інтерстиційної) пневмонії. У нижній частці справа візуалізується масивна інфільтрація легеневої тканини з частково видимими просвітами бронхів, широкою основою, що прилягає до костальної плеври, та наявністю дрібних/великих порожнин із множинними септальними перетинками умовних розмірів 7,4×5,9 см. Відзначено деформацію нижньочасткового бронху. Нерівномірне потовщення костальної плеври з мінімальною кількістю рідини у плевральній порожнині.

У зв'язку з виявленими при КТ-обстеженні змінами в легенях, було проведено дообстеження хворого на наявність туберкульозу: результати бактеріоскопії та молекулярно-генетичного аналізу мокроті і змивів із бронхів на визначення мікобактерії туберкульозу негативні.

08.04.2021: стан хворого погіршився. Незважаючи на лікування, SpO₂ при інсуфляції кисню через центральну систему подачі знизилося до критичної 32%, що супроводжувалося порушенням гемодинаміки. Наростили явища серцевої та дихальної недостатності. 08.04.2021 о 12:32 зафіксовано клінічну смерть. На тлі реанімаційних заходів (хворий повторно заінтубований і переведений на ШВЛ) вдалося відновити серцеву і дихальну діяльність.

10.04.2021: стан хворого стабілізувався, переведений на самостійне дихання через інсуфляцію кисню через центральну систему подачі. SpO₂ — 87%, ЧСС — 110/хв, АТ — 125/70 мм рт. ст.

Діагноз. Стан після коронавірусної хвороби, спричиненої COVID-19, із тяжким перебігом. Двобічна субтотальна пневмонія із тяжким перебігом, ускладнена деструкцією легеневої тканини нижньої частки правої легені. ЛН ІІІ ст. ГРДС. Гострий інфекційно-токсичний міокардит. СН І ст. Токсична нефропатія. Постреанімаційна хвороба.

Обстеження. 10.04.2021: результат ПЛР-тесту РНК вірусу SARS-CoV-2 позитивний. ЗАК: Hb — 122 г/л, лімфоцити — 19,3×10⁹/л, паличкоядерні — 8%, лейкоцити — 5%, ШОЕ — 29 мм/год, D-димер — 692 нг/мл, СРБ (++++); рентгенографія ОГК — без динаміки.

14.04.2021: через зниження SpO₂ до критичної 34-40%, що супроводжується порушенням гемодинаміки, повторно переведений на ШВЛ. 15.04.2021 відключений від ШВЛ, дихає самостійно, SpO₂ — 87-90% при постійній інсуфляції кисню.

Об'єктивний статус. Загальний стан тяжкий із незначною позитивною динамікою. Від початку хвороби пацієнт схуд приблизно на 10 кг. Астенізований, швидко виснажується, проте самостійно їсть, швидше та адекватніше відповідає на запитання. Під час приймання їжі, при рухах руками, зміні положення в ліжку SpO₂ знижується до 66%. Дихає самостійно через кисневий концентратор зі швидкістю подачі кисню 3 л. ЧД — 25/хв, SpO₂ — 98%. Над легенями хрипи не вислуховуються. АТ — 135/70 мм рт. ст., ЧСС — 90/хв. Межі серця не розширені, діяльність ритмічна, тони звучні. Живіт м'який, при пальпації неболучий. Печінка, селезінка не збільшені. Випорожнення один раз на 2 доби, самостійні. Діурез — 3 л.

Обстеження. 20.04.2021: результат ПЛР-тесту РНК вірусу SARS-CoV-2 негативний; ЗАК: Нб — 102 г/л, лімфоцити — $7,4 \times 10^9$ /л, паличкоядерні — 8%, лейкоцити — 20%, ШОЕ — 29 мм/год; БАК: загальний білок — 60 г/л, загальний білірубін — 10,7 мкмоль/л, АСТ — 0,5 Од./л, АЛТ — 1,3 Од./л, глюкоза — 8,6 ммоль/л, сечовина — 8,4 ммоль/л, креатинін — 117 мкмоль/л, протромбіновий індекс — 81%; ЕКГ: синусова тахікардія із ЧСС 115/хв, дифузні зміни у міокарді неспецифічного характеру. Рентгенографія ОГК від 21.04.2021: відзначено зменшення інтенсивності й поширеності інфільтрації легеневої тканини у середніх та базальних відділах правої легені, зліва — без динаміки (рис. 2).

Ехокардіографія (ЕхоКГ) від 21.04.2021: аорта — 3,4 см, ліве передсердя — 3 см, кінцевий систолічний розмір — 2,9 см, кінцевий діастолічний розмір — 4,1 см, кінцевий систолічний об'єм — 33 мл, кінцевий діастолічний об'єм — 74 мл, фракція викиду лівого шлуночка (ЛШ) — 55%, товщина міжшлуночкової перетинки — 1,1 см, товщина задньої стінки ЛШ — 1,1 см. Амплітуда передньої стулки мітрального клапана — 23 мм, характер руху М-подібний. Розходження стулок аортального клапана — 21 мм, зімкнення повне. Амплітуда руху стінки — 7 мм.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини від 22.04.2021: печінка: права частка — 145 мм, ліва — 40 мм, контур чіткий, ехогенність тканини підсилена. Жовчний міхур: 74×32 мм, стінки — 3 мм, вміст гомогенний, холодох — 6 мм. Підшлункова залоза: 28×22×23 мм, структура підсиленої ехогенності. Нирки: права — 107×42×47 мм, ліва — 107×50×40 мм.

У зв'язку з позитивною клінічною динамікою і негативним ПЛР-тестом, 29.04.2021 переведений у терапевтичне відділення для подальшого лікування.

При контрольній спіральній КТ легень від 17.05.2021: на тлі двобічних інтерстиціальних змін у легенях у правій відзначено обширну інфільтрацію легеневої тканини, що займає S6 і частково S2 із дрібними порожнинами розпаду та обширною порожниною розпаду в S6, яка містить перетинки та дренажується субсегментарним бронхом.

Лікування. Отримував глюкозо-інсуліно-калієву суміш, метилпреднізолон, еноксапарин, метопролол, аргініну глутамат, силімарин, ацетилсаліцилову кислоту, ізосорбід динітрат, омепразол, амброксол, пароксетин, будесонід, сальбутамол, оксигенотерапію. На тлі терапії настало клінічне покращення.

Об'єктивний статус. Стан пацієнта стабільний зі значною позитивною динамікою. Пересувається самостійно. Апетит знижений, незначний дифузний акроціаноз. Периферичні лімфовузли та щитовидна залоза не збільшені. Над легеньми дихання з жорстким відтінком, справа — перибронхіально амфоричне, над нижньою часткою — крепітація. ЧД — 19/хв, ЧСС — 98/хв, діяльність серця ритмічна, тони звучні. АТ — 125/70 мм рт. ст. Язик вологий, обкладений незначним білим нашаруванням. Живіт м'який, неболіючий. Печінка, селезінка не збільшені. Постукування по поперековій ділянці не боліє з обох сторін. Периферичних набряків немає. Хворий перебуває до 6-8 год без інсуфляції кисню з SpO_2 — 87%, при інсуфляції SpO_2 — 97%. Освоїв ходьбу до 1000 м на добу та шість сходиночок.

Заключний діагноз. Коронавірусна хвороба COVID-19, двобічна полісегментарна пневмонія із тяжким перебігом, ускладнена ГРДС, деструкцією у правій легені, ЛН III ст., інфекційно-токсичним міокардитом, токсичною нефропатією. Клінічна смерть 08.04.2021 з успішною реанімацією.

Після проведеного лікування стан хворого покращився. Протягом останніх трьох тижнів перебування на лікуванні у гарнізонному госпіталі температура тіла нормальна, гнійної мокроти немає, однак зберігаються задишка при незначних фізичних навантаженнях у межах самообслуговування, сухий кашель, незначна загальна слабкість, слабкість у ногах.

26.05.2021: для подальшого обстеження та лікування хворий переведений у Військово-медичний клінічний центр Західного регіону м. Львів, транспортування реанімобілем у супроводі анестезіолога переніс добре. Госпіталізований у пульмонологічне відділення.

Об'єктивний статус. Загальний стан задовільний. Свідомість ясна. Астенічної тілобудови. Температура тіла — 36,6 °C. Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. Слизова задньої стінки глотки звичайного кольору, мигдалики не збільшені, чисті. Периферичні лімфовузли, щитовидна залоза не збільшені, не боліють. Дихання через ніс вільне, пальпація над проекцією додаткових пазух носа не боліє. Дихання самостійне, ЧД — 24/хв.

Обидві половини грудної клітки рівномірно беруть участь в акті дихання, при вдиху відзначено втягнення яремної вени. SpO_2 — 90-93% при FiO_2 — 0,21. Пальпація грудної клітки не боліє. Перкуторно над легеньми легеневий звук із коробковим відтінком справа у міжлопатковій ділянці. Аускультативно над легеньми жорстке дихання, дещо ослаблене у нижніх відділах з обох сторін, справа у міжлопатковій ділянці амфоричне.

Границі відносної серцевої тупості не розширені. Тони серця ослаблені, чисті. Пульс — 100/хв, ритм правильний. АТ — 115/80 мм рт. ст. на обох плечах.

Язик вологий, обкладений незначним білим нальотом. Живіт при пальпації м'який, не боліючий. Нижній край печінки не виступає з-під краю правої реберної дуги, розміри ясткування по поперековій ділянці не боліє. Периферичних набряків немає. Фізіологічні відправлення (зі слів) у нормі.

Обстеження. 27.05.2021: ЗАК, загальний аналіз сечі — без патології; БАК: АСТ — 21 Од./л, АЛТ — 37 Од./л, креатинін — 75 мкмоль/л, сечовина — 4,7 ммоль/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, білірубін — 11 мкмоль/л, білок — 75 г/л, холестерин — 5,5 ммоль/л, СРБ — 2 мг/дл, прокальцитонін — 0,09 нг/мл; імуноферментний аналіз на COVID-19: IgM — 1, IgG — 8,33.

Результат дослідження змивних вод із бронхів молекулярно-генетичним методом на мікобактерії туберкульозу від 13.04.2021 негативний. ЕКГ від 26.05.2021: синусова тахікардія, ЧСС — 108/хв, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. КТ ОГК від 01.06.2021: у правій легені в S2-S6 на тлі масивної ділянки консолидації та фіброзу легеневої тканини відзначено наявність повітряних порожнин розміром 24×8, 41×7 і 32×7 мм із септичними перетинками та множинними дрібними повітряними просторами (рис. 3). Тотальне зниження пневматизації за типом матового скла обох легень. У верхівках обох легень зберігаються ділянки нормальної пневматизації невеликих розмірів.

ЕхоКГ від 28.05.2021: ПШ — 2,4 см, товщина міжшлуночкової перетинки — 1 см, ЛШ — 5,34 см, товщина задньої стінки ЛШ — 1 см, фракція викиду ЛШ — 46%, аорта — 3,75 см, ліве передсердя — 3,64 см. Рідини у порожнині перикарда не виявлено. Зрошені ліва і права коронарні стулки аортального клапана (двостулковий), недостатність аортального клапана 2-2,5(+), пролапс мітрального клапана без регургітації.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини від 28.05.2021: печінка: права частка — 144 мм, ліва — 66 мм, контури рівні, паренхіма однорідна, звичайної ехогенності; внутрішньопечінкові протоки, судини печінки не розширені; жовчний міхур: 69×22 мм, стінки рівномірно потовщені, без ознак сепарації, вміст однорідний, конкременти не візуалізуються; холодох — 4,2 мм; підшлункова залоза: 28-18-18 мм, паренхіма дифузно неоднорідна, підвищеної ехогенності, контури горбисті, панкреатична протока не розширена; селезінка: 108×46 мм, паренхіма однорідна, контури рівні; нирки звичайних розмірів, контури рівні, диференціація шарів чітка, паренхіма однорідна, звичайної ехогенності,



Рис. 2. Рентгенографія пацієнта Ф. у динаміці на 30-ту добу захворювання

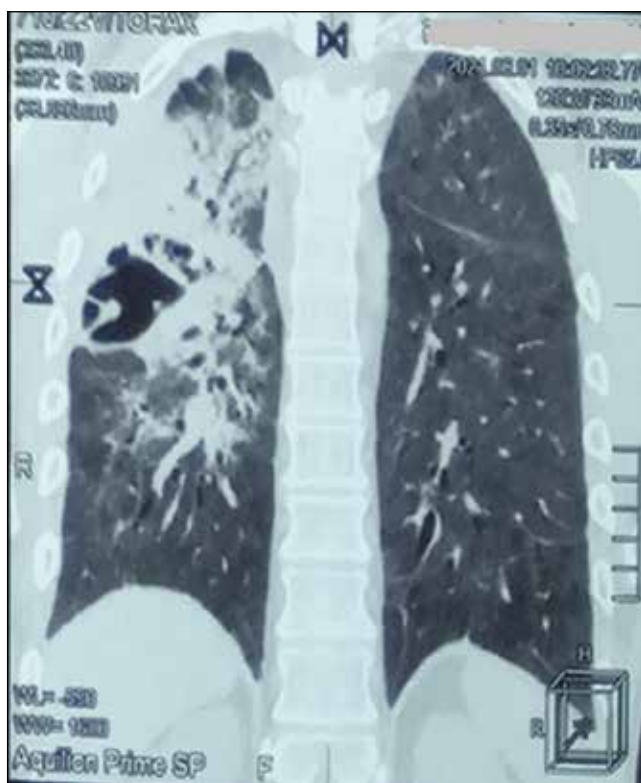


Рис. 3. КТ ОГК пацієнта Ф. від 01.06.2021

об'ємні утвори, конкременти не виявлені, ділянки надирників без особливостей.

Спірометрія від 03.06.2021: значне порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом. Об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ_1) — 41%, форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) — 34%, $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЄЛ}$ — 99,2%, ЖЄЛ — 29%.

Діагноз. Наслідки перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19, двобічної полісегментарної пневмонії з тяжким перебігом, ускладненої ГРДС, деструкцією у правій легені, ЛН III ст., інфекційно-токсичним міокардитом, раптовою серцевою смертю (08.04.2021) з успішною реанімацією, токсичною нефропатією, у вигляді дифузного пневмосклерозу, сухих залишкових порожнин у S2-S6 правої легені зі значним порушенням функції зовнішнього дихання, міокардитичного кардіосклерозу, вторинного пролапсу мітрального клапана без регургітації. СН I ст. Вроджена вада серця: двостулковий аортальний клапан із помірною недостатністю.

Лікування. Поступове зменшення дози метилпреднізолону до 2 мг/добу з наступною його відміною, триметазидин, магній аспарагінат + калію аспарагінат, небіволор, пробіотики, дихальна гімнастика.

Через три тижні самопочуття хворого покращилося, зменшилася задишка при фізичному навантаженні. Загальний стан задовільний. Дихання ритмічне із ЧД у спокої — 24/хв, SpO_2 — 92-94% при диханні атмосферним повітрям. Аускультативно над легеньми — жорстке дихання дещо ослаблене у нижніх відділах з обох сторін, справа у міжлопатковій ділянці — дихання з амфоричним відтінком. Тони серця ослаблені, ритмічні. Пульс — 86/хв, ритмічний. АТ — 120/70 мм рт. ст. Живіт при пальпації м'який, не боліючий. Периферичних набряків немає. Фізіологічні відправлення у нормі.

Пацієнт виписаний із клініки у задовільному стані з рекомендаціями щодо подальшого амбулаторного лікування.

Висновки

Представлений клінічний випадок підтверджує наявність виразної залежності результатів гострого вірусного процесу від глибини структурного пошкодження легеневої паренхіми і тяжкості інтерстиціальних змін. Саме цей чинник є основним при розв'язанні питань щодо лікування коронавірусної інфекції, а саме дозування ліків, оцінки ризиків при застосуванні антикоагулянтів, противірусних засобів, глюкокортикоїдів, антибактеріальних препаратів. У даному клінічному випадку ефективне лікування захворювання із тяжким перебігом стало насамперед можливим завдяки проведенню адекватних гостроті інфекційного процесу лікувальних заходів. З огляду на необхідність комплексного підходу в терапії тяжких форм коронавірусної інфекції, потрібен постійний моніторинг усіх функцій організму, що є важливим чинником, який регулює використання різних етіотропних і патогенетичних препаратів.

Таким чином, тяжка вірусна пневмонія, асоційована із ГРДС і викликана COVID-19, характеризується унікальними особливостями: наявністю виразних розладів гемокоагуляції, тривалишим періодом проведення ШВЛ і труднощами в оцінці прогнозу результатів захворювання.

Література

- Капанова Г.К., Каскабаева А.Ш., Алибекова Р.И. и др. Клинический случай: симптоматика и эффективность лечения коронавирусной инфекции на фоне хронической болезни почек. Наука и Здравоохранение. — 2021. — № 1 (Т. 23). — С. 69-73; doi 10.34689/SH.2021.23.1.009.
- Лутфаррахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Миронов П.И. и др. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. — 2020. — Т. 15, № 3 (87). — С. 22-27.
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. [et al.]. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series // N Engl J Med, 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. — 2020. — Vol. 97(5). — P. 829-838; https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. COVID-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome // Am J Respir Crit Care Med, 2020; doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy // JAMA, 2020; doi: 10.1001/jama.2020.5394.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med, 2020; doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- Hu L., Chen S., Fu Y. et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China // Clin Infect Dis. — 2020. — ciaa539; https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20037721.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 497-506.
- Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. et al. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability // Am J Hematol, 2020; doi 10.1002/ajh.25822.
- World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 2020; https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.
- Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med. — 2020. — pii: S2213-2600(20)30079-5; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

Порівняльна оцінка профілю безпеки пероральних антикоагулянтів прямої дії в реальних клінічних умовах

Фібриляція передсердь (ФП) являє собою найчастішу аритмію, поширеність якої з віком зростає. ФП спостерігається переважно в пацієнтів із наявними серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом або хронічною хворобою нирок (ХХН). Терапевтичний підхід зазвичай передбачає застосування пероральних антикоагулянтів з метою запобігання найнебезпечнішим ускладненням ФП, як-то тромбоемболія та ішемічний інсульт. Завдяки появі пероральних антикоагулянтів прямої дії, або прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) у клінічній практиці рівень профілактики та лікування тромбоемболії поліпшився. Проте на сьогодні бракує доказів випробувань прямого порівняння ефективності й безпеки різних ПОАК, а висновки проведених досліджень суперечливі та незадовільні. Тож С. Lavallo et al. вирішили проаналізувати потенційні побічні ефекти на тлі лікування ПОАК у реальних умовах. Пропонуємо до вашої уваги огляд цього дослідження, результати якого розміщені онлайн у виданні *Cardiorenal Medicine* у квітні 2020 р.

До появи ПОАК єдиним доступним методом фармакотерапії при ФП були антагоністи вітаміну К (АВК) (Gómez-Outes et al., 2012). Хоча ці препарати мають безсумнівну клінічну ефективність, вони пов'язані зі значними обмеженнями, такими як необхідність частого моніторингу рівня згортання крові для корегування терапевтичної дози, взаємодія з різними продуктами харчування та ліками тощо (Shameem, Ansell, 2013). Крім того, у пацієнтів групи ризику, приміром із ХХН, на тлі лікування АВК особливо високий ризик розвитку серйозних геморагічних ускладнень (Heine et al., 2018).

Клас препаратів ПОАК включає чотири молекули: дабігатран (інгібітор тромбіну), ривароксабан, апіксабан та едоксабан (прямі інгібітори активованого фактора X) (Weitz et al., 2012). За результатами, отриманими в різних клінічних реєстраційних випробуваннях, ці ПОАК мають сприятливий профіль співвідношення користі й ризику з точки зору ефективності та безпеки (Giugliano et al., 2013; Pirlong et al., 2019). Саме тому в сучасних міжнародних рекомендаціях вони розглядаються як терапія першої лінії у пацієнтів із ФП (без значного ураження мітрального клапана та без механічного клапана серця) на відміну від АВК (клас рекомендації I, рівень доказовості A) (Kirchhof et al., 2016; Heidbuchel et al., 2017).

Однак на основі клінічних реєстраційних досліджень виконати будь-яке порівняння різних ПОАК щодо ефективності та безпеки неможливо через значну гетерогенність популяцій пацієнтів (Camm et al., 2018). Окрім того, учасники, залучені у такі випробування, та хворі в рутинній клінічній практиці дещо різняться. З цієї причини наразі значну увагу приділено результатам обсерваційних досліджень, які базуються на доказах, отриманих у реальних умовах (Mahajan, 2015; Sorreps, 2017).

Аналіз даних доступних обсерваційних досліджень показав загальну тенденцію до зниження частоти серйозних кровотеч у пацієнтів, що отримували ПОАК. Як приклад, у нещодавньому дослідженні, проведеному в реальних умовах за участю пацієнтів із ФП та ХХН 3Б-4 стадії, вивчали ефект ПОАК порівняно з варфарином (n=247 та n=100 відповідно). Було чітко показано, що застосування ривароксабану в «нирковій» дозі 15 мг/добу асоціювалося з чистою клінічною користю як з точки зору ефективності, так і безпеки (Di Lullo et al., 2018).

Метою ретроспективного описового дослідження С. Lavallo et al. (2020) було проаналізувати потенційні несприятливі явища (НЯ) на тлі лікування ПОАК у щоденній клінічній практиці в італійській когорті хворих із застосуванням індексу

ризик (ІР), пов'язаного з окремими молекулами (Ugucioni et al., 2018).

Матеріали й методи

Як джерела інформації автори використовували дані Італійської асоціації лікарських засобів (AIFA), Системи побічних реакцій ліків (RAM) та Національної мережі фармаконагляду (RNF). Були проаналізовані звіти щодо НЯ, пов'язаних із ПОАК, які призначають у рутинній клінічній практиці. На основі цієї інформації автори визначали ІР як співвідношення між серйозними НЯ та застосуванням активної речовини. Чим ближче значення ІР до нуля, тим кращі показники безпеки препарату.

Аналіз НЯ на тлі терапії ПОАК проводили протягом 2013–2018 рр. з акцентом на даних останніх років.

Результати

У період з 2016 по 2018 рр. ривароксабан показав найменше збільшення відсотка серйозних НЯ порівняно з іншими молекулами (рис. 1). Різницю отримували шляхом обчислення відсоткового співвідношення між НЯ при застосуванні кожного препарату та загального класу.

На рисунку 2 представлено динаміку НЯ у 2017 та 2018 рр. із відповідним ІР. У 2018 р. загалом було зареєстровано 1215 серйозних НЯ у пацієнтів, які отримували ПОАК, що на 13,7% більше порівняно з 2017 р. (абсолютна кількість – 1068). Таким чином, незважаючи на те що використання ПОАК у 2017–2018 рр. зросло на 30,4%, це збільшення не було паралельним із кількістю зареєстрованих НЯ (13,7%), що підтверджує безпеку цього класу ліків.

Окрім того, ривароксабан виявився молекулою із найнижчим ІР – 0,69% (300 НЯ, при цьому частка застосування даної молекули становила 35,6%),

далі йшли апіксабан з ІР 0,86% (332 серйозних НЯ – 31,7% від усіх несприятливих подій) та едоксабан із 1,09% (148 НЯ, частка застосування препарату – 10,9%). Дабігатран був асоційований із найвищим ІР (1,63%) та найбільшою кількістю повідомлень про серйозні НЯ, кількість яких склала 435 випадків за загального відсотка призначень – 21,9% (таблиця).

У 2018 р. подальший аналіз був зосереджений на повідомленнях про серйозні НЯ з боку центральної нервової системи, як-то геморагічний та ішемічний інсульт. Найбільшу кількість внутрішньомозкових крововиливів було зафіксовано при застосуванні апіксабану (12,9% від усіх НЯ), значно меншу – ривароксабану, дабігатрану й едоксабану (6,6; 6,2 і 4% від загальної частки НЯ відповідно). Що стосується ішемічного інсульту, найбільш безпечним препаратом (із найнижчим ІР) виявився ривароксабан, далі йшли дабігатран, апіксабан та едоксабан.

Обговорення

Впровадження ПОАК у клінічну практику відкрило нові можливості для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП та лікування венозної тромбоемболії. Останніми роками цей клас лікарських засобів є одним із найсуттєвіших досягнень у терапії серцево-судинних захворювань і характеризується кращим профілем користі/ризиків, ніж традиційні методи лікування.

Відомо, що ПОАК мають сприятливий профіль безпеки. У цьому контексті варто зауважити, що при застосуванні АВК часто потрібно враховувати можливість зниження комплаєнсу пацієнтів, переважно через взаємодії з продуктами харчування та іншими медикаментами.

Як вже було зазначено вище, популяції пацієнтів обсерваційних досліджень

за характеристиками найбільшою мірою схожі на хворих у повсякденній клінічній практиці. Докази щодо НЯ на тлі ПОАК, проаналізовані С. Lavallo et al. (2020), підтвердили результати важливих спостережних досліджень, таких як XANTUS та PREFER (Camm et al., 2016; Kirchhof et al., 2014). Так, XANTUS включало понад 6 тис. осіб із неклапанною ФП, які отримували ривароксабан (Camm et al., 2016). У пацієнтів на ривароксабані середній бал за шкалою CHADS для оцінки ризику інсульту становив 2, що був значно нижчим, ніж у випробуванні ROCKET (середній показник за CHADS – 3,5). Варто зазначити, що у цій популяції хворих щорічний ризик інсульту / системної емболії та шлунково-кишкової кровотечі у пролікованих ривароксабаном пацієнтів був значно нижчим, ніж у дослідженні III фази ROCKET AF (Patel et al., 2011).

Ці дані з безпеки були підтверджені в ретроспективному постмаркетинговому дослідженні за участю 27 647 пацієнтів, які отримували ривароксабан. Автори виявили відмінний профіль безпеки препарату, про що також свідчила надзвичайно низька частота фатальних кровотеч (0,08 подій на 100 людинороків) (Tamayo et al., 2015).

Таким чином, дані, отримані в дослідженнях різного типу, підтверджують сприятливе співвідношення користі/ризиків ПОАК (Acanfora et al., 2019). Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), застосування АВК обмежене вузьким терапевтичним діапазоном, що потребує частого моніторингу та корегування дози (Heidbuchel et al., 2017; January et al., 2014). Що стосується ПОАК, вони мають передбачуваний ефект (початок і кінець) без необхідності регулярного контролю антикоагуляції.

В оновленій європейській настанові зазначено, що слід віддавати перевагу ПОАК, а не АВК навіть у найбільш уразливих категоріях пацієнтів, таких як особи із ФП та цукровим діабетом (Cosentino et al., 2020). Аналіз, проведений С. Lavallo et al. (2020), підтвердив попередні висновки із приводу того, що ПОАК порівняно з АВК мають сприятливіший профіль безпеки.

Висновки

На основі проведеного аналізу та наявних у літературі даних можна впевнено стверджувати, що ПОАК є ефективним та безпечним методом лікування пацієнтів, які страждають на неклапанну ФП. Було підтверджено реальну користь ПОАК порівняно з варфарином та АВК. Окрім того, автори отримали дані з безпеки щодо потенційних відмінностей між чотирма проаналізованими ПОАК, як-то дабігатран, ривароксабан, апіксабан та едоксабан. Показник ІР дозволив ідентифікувати ривароксабан як ПОАК із найкращим профілем безпеки. Таким чином, на підставі даних попередніх досліджень та метааналізів, а також результатів цієї роботи можна зазначити, що весь клас ПОАК – це впевнений крок вперед у лікуванні пацієнтів із ФП.

Підготувала **Олена Коробка**

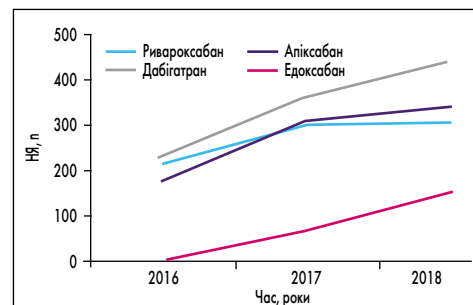


Рис. 1. Кількість серйозних НЯ, зареєстрованих із 2016 по 2018 рр.

Примітка: Адаптовано за AIFA (2018).

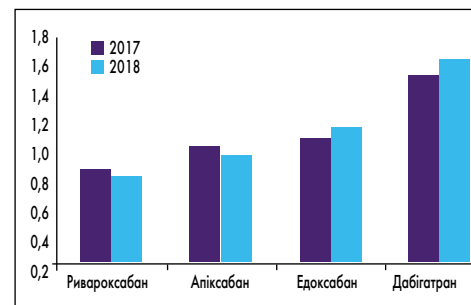


Рис. 2. Динаміка НЯ на основі ІР при лікуванні ПОАК у 2017 та 2018 рр.

ПОАК	2017			2018		
	потенційні НЯ, %	застосування препарату в когорті, %	ІР	потенційні НЯ, %	застосування препарату в когорті, %	ІР
Ривароксабан	28,2	37,5	0,75	24,7	35,6	0,69
Апіксабан	29,9	32,6	0,75	27,4	31,7	0,86
Дабігатран	5,8	5,8	1,0	12,1	10,9	1,09
Едоксабан	31,6	24,1	1,5	35,8	21,8	1,63

Артеріальна гіпертензія як причина хвороби дрібних церебральних судин

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних факторів ризику церебральної хвороби дрібних судин (ХДС). На цю підступну патологію страждають пацієнти незалежно від віку і статусу, але до найбільш уразливої групи ризику належать особи похилого віку. В межах XXII Національного конгресу кардіологів України, що відбувся у вересні, лікарка-неврологиня, к. мед. н. Іванна Леонідівна Ревенько та старша наукова співробітниця експертного консультативно-діагностичного й лікувального центру злякисної та резистентної артеріальної гіпертензії, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ) акцентували увагу на перебігу, ускладненнях, терапевтичних та профілактичних стратегіях при АГ для запобігання розвитку когнітивних порушень, серцево-судинних ризиків і деменції.

Клінічні особливості ХДС

Іванна Леонідівна зазначила, що ХДС – це ураження капілярів, артерій, венул, які кровопостачають різні відділи мозку. Хвороба може перебігати безсимптомно і часто є випадковою діагностичною знахідкою під час проведення нейровізуалізації. ХДС підвищує ризик інсульту й когнітивних порушень, які можуть призвести до інвалідизації пацієнтів (Wardlaw et al., 2021).

Клінічні прояви ХДС можуть включати (Lee et al., 2018):

1. Гострі порушення: лакунарні інсульти, внутрішньомозкові крововиливи.
2. Хронічні порушення: когнітивні, поведінкові, постуральні розлади, порушення сечовипускання.

Фактори ризику ХДС типові для всіх цереброваскулярних захворювань, але найпотужнішими є АГ (артеріальний тиск [АТ] >140/90 мм рт. ст.), атеросклероз, метаболічний синдром, куріння, знижена швидкість клубочкової фільтрації, інсульт в анамнезі. До менш виразних чинників ризику відносять цукровий діабет, фібриляцію передсердь, підвищений рівень креатиніну, ураження периферичних артерій, порушення ритму сну (Qian Liet al., 2018).

Діагностичні аспекти

Лариса Анатоліївна нагадала слухачам про патогенетичну складову ХДС – нейроваскулярну одиницю (НВО), морфологічна складова якої представлена астроцитами, нейронами, ендотеліоцитами, періцитами, що забезпечує перфузію мозку завдяки регуляції ендотелій-залежної вазодилатації. Пошкодження НВО призводить до порушення функції ендотелію, щільності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) і збільшення його проникності, мікрогеморагій, запалення, церебральної гіперперфузії та, відповідно, ушкодження нейронів.

Тож для вчасної діагностики ХДС необхідна, зокрема, нейровізуалізація. Та чи всім пацієнтам з АГ слід проводити комп'ютерну (КТ) чи магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку? Відповідно до клінічних настанов Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH, 2018), вказані дослідження слід призначати пацієнтам із резистентною (або неконтрольованою) АГ, неврологічними симптомами чи когнітивними порушеннями для виключення інфарктів мозку, мікрокровотоків та ушкоджень білої речовини (*Іа, В*).

Якщо пацієнт скаржиться на когнітивний дефіцит на тлі АГ, слід провести тестування за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE). Якщо ж у хворого наявні тривалі чи спадковий анамнез АГ, неврологічні порушення та зниження когнітивного статусу, його варто скерувати на нейровізуалізацію.

Важливість контролю АТ

Очевидно, якщо АГ є основною причиною ХДС, ефективний контроль АТ є запорукою сповінення прогресування хвороби та можливого досягнення зниження ризику розвитку інсульту, транзиторної ішемічної атаки чи деменції. Жорсткий контроль АТ забезпечує найкращий прогноз для осіб із ХДС. Особливо це стосується пацієнтів віком після 60 років. Якщо нехтувати інтенсивним контролем АТ, може розвинутися найчастіше судинне ускладнення – інсульт. Своєю чергою свідомий контроль АТ сприяє зменшенню кількості випадків інсульту.

Для прикладу, доступні дані випробування STEP (2021) за участю пацієнтів віком від 60 років, яких розподілили на групи інтенсивного та стандартного контролю АГ. Інтенсивне зниження АТ (середній показник – 126,7 мм рт. ст.) асоціювалося зі зменшенням імовірності всіх серцево-судинних подій на 26% порівняно зі стандартною терапією (середній АТ – 135,9 мм рт. ст.).

За даними метааналізу 209 досліджень, АГ у середньому віці є фактором ризику виникнення деменції та, зокрема, асоційована зі зростанням у 1,2-1,5 разів імовірності когнітивних розладів при підвищенні систолічного АТ (САТ) >130 мм рт. ст. Діастолічний АТ (ДАТ) у середньому віці також чинить вплив на розвиток когнітивних порушень. У літніх осіб високий САТ і низький ДАТ, підвищена варіабельність АТ й ортостатична гіпотензія теж корелюють із підвищеним ризиком когнітивних розладів (Ou et al., 2020).

Крім того, за результатами аналізу Sprint Mind (2018), до якого було включено дані 9361 пацієнта з АГ >50 років, інтенсивний контроль АТ не погіршує когнітивну функцію (таблиця).

Згідно з настановою Європейської організації інсульту (ESO, 2021), лікування ХДС має включати антигіпертензивну терапію, що передбачає ефективний контроль АТ для зменшення прогресування ХДС. Особливо слід звернути увагу на модифікацію способу життя, як-от відмова від куріння, регулярна фізична активність, здорове харчування тощо (ESC, 2021).

Безумовно, у первинній профілактиці інсульту головна передумова – досягнення цільових рівнів АТ. У рекомендаціях ESC/ESH (2018) зазначено, що ключовою стратегією медикаментозного контролю АТ є використання комбінованої антигіпертензивної терапії. Оптимальною початковою схемою у більшості хворих (за відсутності особливих клінічних ситуацій) є призначення блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) у поєднанні з антагоністом кальцію (АК)

або діуретиком. Бета-блокатори, як відомо, є менш дієвими у запобіганні інсульту.

У контексті впливу зниження АТ на ймовірність розвитку деменції актуальними є результати великого метааналізу D. Hughes et al. (2020). Він об'єднав дані 12 рандомізованих клінічних досліджень за участю 92 135 пацієнтів з АГ, в яких ризик деменції та когнітивних порушень при застосуванні антигіпертензивних препаратів порівняно з контролем знижувався від 7 до 7,5%. У цьому аналізі основний внесок належить випробуванню Syst-Euro (1997), в якому було доведено ефективність препарату нітрендипін щодо зниження частоти деменції у хворих на АГ (рисунок).

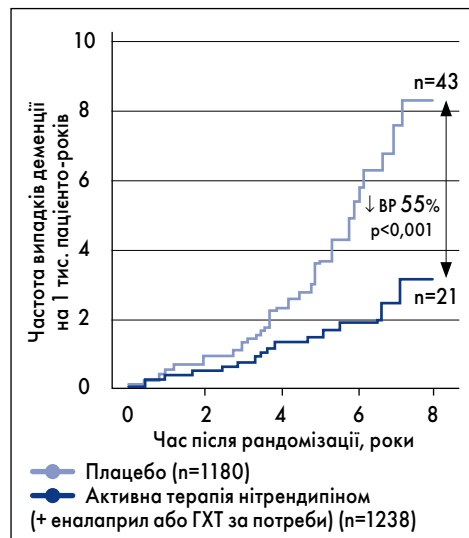


Рисунок. Результати дослідження SYST-EUR: зниження частоти розвитку деменції при терапії нітрендипіном
Примітки: ВР – відносний ризик; ГХТ – гідрохлортiazид.

	CAT <120 мм рт. ст.	CAT 120-140 мм рт. ст.	BP (p)
Ймовірна деменція	7,2	8,6	0,83 (0,10)
Когнітивне зниження	14,6	18,3	0,81 (0,007)
Комбінована точка	20,2	24,1	0,85 (0,01)

Примітки: BP – відносний ризик.

Примітки: ВР – відносний ризик.



PRO.MED.CS

Praha a.s.



НОВИЙ

в таблетках

ІНДАП®

індапамід

таблетки 10 мг №30

таблетки 20 мг №30

НІТРЕСАН®

нітрендипін

таблетки 10 мг №30

таблетки 20 мг №30



Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні. Поштова адреса: вул. Мажигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39 office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Інформація про лікарські засоби для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування.

Лариса Анатоліївна наголосила, що на сьогодні жоден інший лікарський засіб, окрім нітрєндипіну, не продемонстрував зниження ризику розвитку деменції у пацієнтів з ізольованою систолічною АГ на 55% порівняно із плацебо. На сучасному фармацевтичному ринку України доступний єдиний препарат із діючою речовиною нітрєндипін – **Нітрєсан**.

У контексті вибору блокатора РААС для контролю АТ та запобігання розвитку деменції викликає інтерес метааналіз 14 досліджень за участю 12849 пацієнтів (Ho et al., 2021). Згідно з результатами, суттєвої різниці між іАПФ чи сартанами не виявлено. Проте важливим критерієм призначення лікувального засобу є його властивість проникати через ГЕБ, що дає йому змогу діяти на локально РААС. Це приводить до покращення функції ендотелію саме дрібних судин головного мозку. Було продемонстровано, що у пацієнтів на тлі застосування іАПФ або сартанів, які долають ГЕБ, спостерігалися кращі показники пам'яті через три роки.

Вторинна профілактика інсульту

І.Л. Ревенько акцентувала увагу на аспектах вторинної профілактики інсульту.

На сьогодні всі групи антигіпертензивних засобів довели ефективність у контролі АТ. Але є препарати із найбільш достовірною доказовою базою. Зокрема, це індапамід, який за результатами дослідження PATS знижував ризик інсульту на 29%. Також комбінація периндоприл + індапамід продемонструвала ефективність щодо вказаного показника у дослідженні PROGRESS (n=6105): на тлі її застосування імовірність інсульту зменшувалася на 43%.

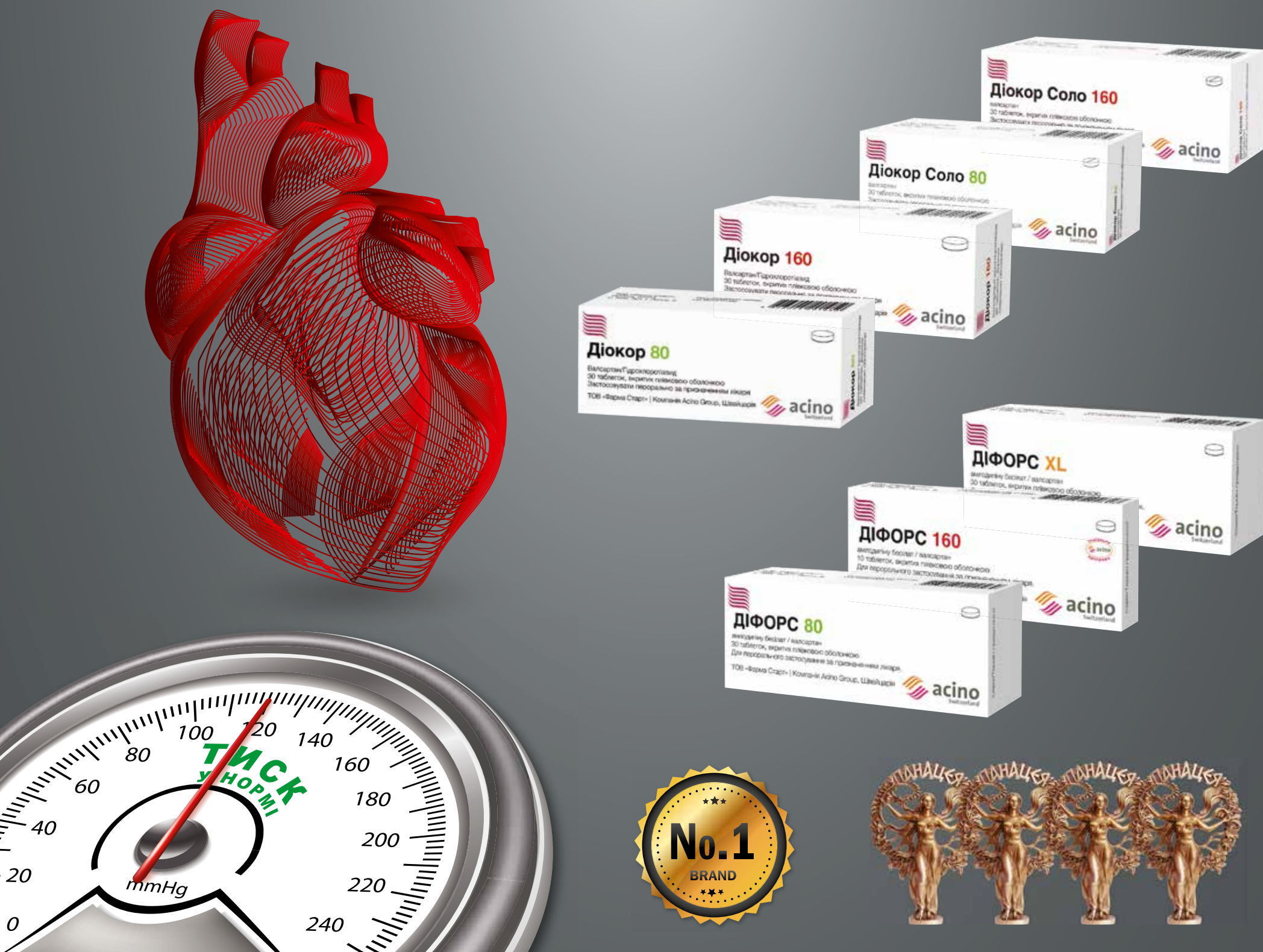
На додаток, у випробуванні PROGRESS лікування комбінацією периндоприл + індапамід сприяло зниженню когнітивної дисфункції на 19% у пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику. Причому суттєвіший вплив на когнітивний статус був відзначений у когорті хворих, які вже перенесли інсульт.

Таким чином, церебропротекція у пацієнтів з АГ має включати модифікацію способу життя, ефективний контроль АТ, застосування статинотерапії з досягненням цільових значень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, антитромботичну терапію за показаннями. Одним із ключових моментів є індивідуалізований підхід до ведення кожного хворого з урахуванням переносимості тих чи інших рівнів АТ.

Підготувала **Людмила Тепла**

ДІОКОР ДІФОРС

НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ



БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ^{1,2}

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

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

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

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

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

Порівняльна ефективність сартанів та інгібіторів АПФ у пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда

Для лікування пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) зазвичай рекомендовані препарати, що пригнічують ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, такі як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА). Однак чи однаково ефективні ці ліки для широкого кола пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), досі є предметом дискусій. Метою D. Ko et al. було порівняти клінічну ефективність іАПФ та БРА в осіб із перенесеним ІМ. Пропонуємо до вашої уваги огляд цього дослідження, результати якого опубліковані у виданні Open Heart (2019; 6: e001010).

Однією із проблем при порівнянні ефективності й безпеки іАПФ та БРА є недостатня кількість проведених клінічних випробувань. Насправді, лише у трьох великих дослідженнях напряду зіставляли іАПФ та БРА у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (Dickstein, Kjekshus, 2002; Pfeffer et al., 2003; Yusuf et al., 2008). D. Ko et al. (2019) порівняли реальну ефективність іАПФ та БРА у великій когорті хворих, які перенесли ІМ, для заповнення цієї прогалини у наявних даних.

Матеріали й методи Вибірка пацієнтів і досліджувані препарати

У ретроспективне когортне дослідження, проведене з використанням основних популяційних баз даних Онтаріо (Канада), увійшли мешканці віком ≥ 65 років, які були госпіталізовані з приводу ІМ за 10 років до індексної дати (1 квітня 2012 року) згідно з Міжнародною класифікацією хвороб, 10-ю версією (МКХ-10) та мали медичну страховку. Пацієнти, яким за 100 днів до індексної дати було призначено іАПФ або БРА, розглядалися для включення. До остаточної когорти відповідно до всіх критеріїв включення було залучено 59 353 пацієнти: 71% отримували іАПФ, 29% – БРА.

Інгібітори АПФ включали беназеприл, каптоприл, цилазаприл, еналаприл, фозиноприл, лізиноприл, периндоприл, квінаприл, раміприл та трандолаприл. До групи БРА входили кандесартан, епросартан, ірбесартан, лозартан, олмесартан, телмісартан та валсартан. Внутрішньовенні препарати були виключені. Комбіновані засоби розглядалися як іАПФ чи БРА залежно від компонентів. Найчастіше призначуваними іАПФ були раміприл (67,2%), периндоприл (21,8%), лізиноприл (3,1%), еналаприл (2,9%) та квінаприл (1,9%), тоді як БРА – кандесартан (25,6%), валсартан (23,2%), ірбесартан (18,9%), телмісартан (17,3%) і лозартан (12,4%).

Клінічні наслідки та статистичний аналіз

Первинна комбінована кінцева точка включала СС-смерть, госпіталізацію із приводу ІМ та нестабільну стенокардію через три роки. Цей сукупний результат дослідники також розглядали через один рік. Вторинні кінцеві точки включали госпіталізацію із приводу ІМ або стенокардії, а також серцевої недостатності (СН) через 1 та 3 роки.

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, яким призначали іАПФ і БРА, порівнювали з використанням критерію χ^2 -квадрат для категоріальних змінних та критерію Уїлкоксона для безперервних змінних (Austin, 2011; Cole, Hernán, 2004). Показник схильності оцінювали за допомогою моделі логістичної регресії як імовірність отримати лікування відповідно до характеристик, пов'язаних із можливістю призначення одного з препаратів, як-от демографічні дані, тривалість ІМ від індексної дати, фактори ризику ССЗ та супутніх захворювань, процедури на серці та попереднє лікування.

Окрім того, вчені порівнювали вплив іАПФ та БРА у заздалегідь визначених підгрупах, таких як: вік (<75 чи ≥ 75 років), стать, раніше виявлені цукровий діабет (ЦД) або СН для первинної комбінованої кінцевої точки. Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета програм SAS версії 9.3 (Інститут SAS, Кері, Північна Кароліна, США). Двостороннє значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати Характеристики учасників до та після зведення даних

Пацієнти, яким призначали БРА порівняно з іАПФ, були дещо старшого віку (77,4 vs 76,9 років), мали вищі показники СС-факторів ризику, включно із ЦД (49,2 vs 43,9%), артеріальною гіпертензією (94,7 vs 88,6%), дисліпідемією (58,6 vs 55,3%), захворюваннями нирок (11,3 vs 8,3%), та більшу оцінку за індексом коморбідності Чарльсона. Після зведення даних досліджувані групи були добре збалансовані за всіма характеристиками. У зваженій вибірці середній вік хворих становив 77 років, серед яких 59,5% – чоловіки, ЦД мали 45,6%, артеріальною гіпертензією – 90,4%, дисліпідемією – 56,3%, патологію нирок – 9,3% і СН в анамнезі – 26,2%. Більшості пацієнтів з ІМ призначали статини (84,1%) та β -блокатори (70,3%).

Порівняльні результати іАПФ/БРА й аналіз підгруп хворих

Через один рік первинна комбінована кінцева точка (СС-смерть, госпіталізація із приводу ІМ, нестабільна стенокардія) сталася у 6,5% пацієнтів на тлі іАПФ та 5,7% – БРА ($p < 0,001$) (таблиця). При цьому така тенденція зберігалася впродовж трьох років. Рівень летальності через ССЗ був значно вищим у групі іАПФ порівняно із групою БРА. Через один рік частота СС-смерті становила 3,7% і 2,8% при лікуванні іАПФ та БРА відповідно ($p < 0,001$), а через три роки – у 9,9% та 8,6% відповідно ($p < 0,001$).

Окрім того, при застосуванні БРА спостерігалася нижча смертність від усіх причин через один (на 6,6%) та три роки (20%) порівняно з іАПФ (на 8,2% і 22,4% відповідно). Не було виявлено істотної різниці між групами щодо госпіталізації з приводу ІМ, стенокардії чи СН через 1 або 3 роки.

Аналіз підгруп пацієнтів залежно від віку, статусу ЦД та СН не виявив жодної значної взаємодії між характеристиками та групами лікування. Однак спостерігалася значна різниця залежно від статі. Несприятливі клінічні наслідки достовірно частіше спостерігалися серед жінок, що приймали іАПФ, порівняно із групою БРА (18,0 vs 15,6%; $p < 0,001$). У чоловіків даної залежності виявлено не було. Додатковий аналіз показав крашу прихильність жінок до лікування БРА, ніж іАПФ.

Обговорення Чи мають БРА переваги перед іАПФ: пошук відповідей

D. Ko et al. (2019) виконали комплексну оцінку даних з використанням великої когорти пацієнтів на популяційному рівні, порівнявши лікування іАПФ та БРА у пацієнтів із перенесеним ІМ. Незважаючи на занепокоєння стосовно того, що ці препарати можуть бути неефективними при ішемічній хворобі серця, було виявлено, що БРА насправді асоційовані з нижчим рівнем смертності через ССЗ порівняно з іАПФ. Отримані результати підтвердили, що занепокоєння із приводу потенційних несприятливих подій на тлі застосування БРА є необґрунтованим.

Також поширеною є думка, що іАПФ ефективніші за БРА у широкого кола пацієнтів із ССЗ (Strauss, Hall, 2017; Erstein, Gums, 2005). Відповідно до настанов, БРА рекомендовані лише тоді, коли у пацієнтів спостерігається

непереносимість іАПФ через пов'язані з ними побічні ефекти (O'Gara et al., 2013; Amsterdam et al., 2014).

Нещодавно науковці кинули виклик цьому положенню, відзначивши, що відносно ефективності іАПФ та БРА переважно було виявлено у порівняльних дослідженнях, в яких вивчали іАПФ vs плацебо та БРА vs плацебо (Messerli, Bangalore, 2017). Враховуючи той факт, що випробування іАПФ проводили майже за десятиліття до вивчення БРА, включені пацієнти рідко отримували лікування статинами або іншу оптимальну фармакотерапію і мали майже вдвічі вищу частоту подій, ніж ті, хто брали участь у дослідженнях БРА. Тому цілком можливо, що саме через часову розбіжність у випробуваннях іАПФ раніше мали більші переваги порівняно із БРА (Bangalore et al., 2016).

Попередні дослідження іАПФ порівняно із БРА при ІМ

У трьох знакових дослідженнях, в яких проводили пряме порівняння іАПФ та БРА – VALIANT, OPTIMAAL та ONTARGET, не було суттєвої різниці в результатах між пацієнтами, що отримували іАПФ чи БРА (Dickstein, Kjekshus, 2002; Pfeffer et al., 2003; Yusuf et al., 2008). Хоча може здатися, що дані D. Ko et al. (2019) суперечать отриманим у цих випробуваннях, залучені до поточного дослідження пацієнти істотно відрізнялися за характеристиками від популяцій, включених у попередні роботи.

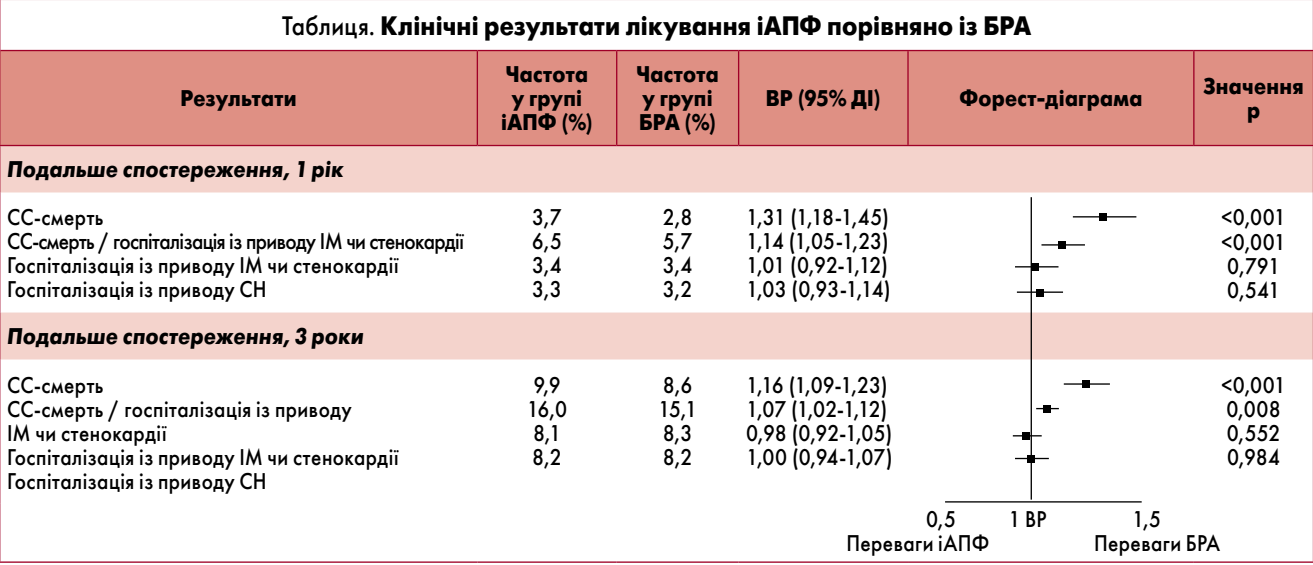
По-перше, когорта пацієнтів у поточному випробуванні була на >10 років старшою та включала більшу частку жінок – 40% (у зазначених вище випробуваннях – 27-32%). По-друге, були залучені хворі, які перенесли ІМ протягом останніх 10 років, тоді як у VALIANT та OPTIMAAL брали участь особи із гострим ІМ та СН. На додаток, використання статинів значно зросло: спостерігалася 84% призначень цих препаратів (тоді як в OPTIMAAL – близько 30%) (Dickstein, Kjekshus, 2002).

За даними обсерваційних досліджень, доказова база яких продовжує зростати, лікування БРА може асоціюватися із кращими клінічними наслідками для хворих, ніж іАПФ (Lee et al., 2016; Padwal et al., 2016; Potier et al., 2017). Potier et al. (2017), оцінивши 40 625 пацієнтів із високим СС-ризиком, продемонстрували зниження ризику смерті з приводу ССЗ, ІМ, інсульту або госпіталізації на 10% на тлі лікування БРА порівняно з іАПФ через чотири роки. Також R. Padwal et al. (2016) проаналізували 87 772 хворих на ЦД без перенесеного ІМ і виявили, що застосування БРА було пов'язане зі зниженням рівня смертності та госпіталізації з усіх причин. У менш масштабному дослідженні було показано, що БРА можуть сприяти поліпшенню клінічних результатів у пацієнтів з ІМ без СН або шлуночкової дисфункції (Lee et al., 2016).

У дослідженні D. Ko et al. (2019) увагу було зосереджено на пацієнтах із перенесеним ІМ, завдяки чому сучасна наукова література поповнилася доказами щодо потенційних переваг, пов'язаних із БРА порівняно з іАПФ, у цій популяції хворих.

Висновки

У дослідженні за участю близько 60 тис. літніх пацієнтів з ІМ було продемонстровано, що пацієнти, які приймали БРА, мали достовірно нижчий рівень несприятливих наслідків, а саме смерті від СС-подій, госпіталізацій із приводу ІМ чи стенокардії, порівняно із групою іАПФ. Також у жінок спостерігався нижчий ризик несприятливих клінічних наслідків на тлі терапії БРА, ніж у чоловіків. Необхідні додаткові дослідження для оцінки потенційної користі БРА порівняно з іАПФ залежно від статі.



Довідка «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку доступні препарати Діокор Соло, Діокор та Діфорс із виразними антигіпертензивними властивостями.

Діокор Соло (діюча речовина – валсартан) застосовують для лікування АГ у дорослих та дітей віком 6-18 років, клінічно стабільних дорослих пацієнтів із симптоматичною СН або безсимптомною систолічною дисфункцією ЛШ після нещодавно перенесеного ІМ.

Діокор, до складу якого входять валсартан і тiazидний діуретик, призначений для лікування пацієнтів з есенціальною АГ, у котрих АТ не регулюється монотерапією, не впливаючи при цьому на частоту пульсу.

Діфорс містить 2 компоненти – валсартан та амлодипін, які разом виявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи АТ більшою мірою, ніж кожен із них окремо. При цьому застосування препарату не супроводжується суттєвими змінами ЧСС.

Підготувала **Олена Коробка**
UA-DIOC-PUB-102021-045



ДАЄ МОЖЛИВІСТЬ ПАЦІЄНТАМ З РЕВМАТОЛОГІЧНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВІДЧУТИ СВОБОДУ ДІЙ¹⁻³



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

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

ЕНБРЕЛ® (етанерцепт): Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнений шприц містить 25 мг або 50 мг етанерцепту; 1 попередньо наповнена ручка містить 50 мг етанерцепту; 4 попередньо наповнені шприци по 0,5 мл (25 мг) або по 1 мл (50 мг), або 4 попередньо наповнені ручки по 1 мл (50 мг), 4 тампони зі спиртом у пластиковому контейнері; пластиковий контейнер у картонній коробці. **Показання до застосування:** Ревматоїдний артрит: у комбінації з метотрексатом показаний для лікування активного ревматоїдного артриту від помірного до важкого ступеня в дорослих у випадках, коли відповідь на базові протиревматичні препарати, включаючи метотрексат (за відсутності протипоказань), є недостатньою. Препарат можна призначати у вигляді монотерапії у разі непереносимості метотрексату або у випадках, коли тривале лікування метотрексатом є недоцільним. Також показаний для лікування важкого активного і прогресуючого ревматоїдного артриту в дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом. Ювенільний ідіопатичний артрит: Лікування поліартриту (ревматоїдний фактор позитивний або негативний) та поширеного олігоартриту в дітей та підлітків віком від 2 років, у яких спостерігається відома непереносимість або недостатня відповідь на терапію метотрексатом. Лікування псоріатичного артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на терапію метотрексатом. Лікування ентезит асоційованого артриту в дітей віком від 12 років у разі відомої непереносимості або недостатньої відповіді на традиційну терапію. Псоріатичний артрит: лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту в дорослих у разі недостатньої відповіді на терапію базовими протиревматичними препаратами. Акіальний спонділоартрит: лікування дорослих з тяжкою стадією нерентгенологічного акіального спонділоартриту з об'єктивними симптомами запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати МРТ, які мають недостатню відповідь на лікування нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЛ). Бляшковий псоріаз: лікування дорослих пацієнтів із бляшковим псоріазом помірного або важкого ступеня та протипоказаннями до застосування або непереносимістю іншої системної терапії, що включає циклоспорин, метотрексат, псорален та ультрафіолетове опромінення А (PUVA-терапія), або якщо це лікування було неефективним. Бляшковий псоріаз у дітей: лікування хронічного важкого бляшкового псоріазу в дітей віком від 6 років, у яких при застосуванні інших методів системної терапії або фототерапії не було досягнуто достатнього контролю над захворюванням або спостерігалась непереносимість такого лікування. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Сепсис або ризик виникнення сепсису. Наявність у пацієнтів активних інфекційних процесів, включаючи хронічні або локальні інфекції, на момент початку лікування препаратом. **Спосіб застосування та дози:** Ревматоїдний артрит: Рекомендована доза становить 25 мг препарату два рази на тиждень. Альтернативно можна застосовувати дозу 50 мг 1 раз на тиждень, яка має доведену безпеку та ефективність. Псоріатичний артрит, акіальний спонділоартрит та нерентгенологічний акіальний спонділоартрит: Рекомендована доза становить 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Для всіх вищезазначених показань наявні дані дають змогу припустити, що клінічна відповідь на застосування препарату зазвичай з'являється протягом 12 тижнів від початку лікування. Якщо у пацієнта відсутня відповідь на лікування протягом цього періоду часу, необхідно уважно переглянути доцільність продовження такої терапії. Бляшковий псоріаз: Рекомендована доза становить 25 мг препарату 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Альтернативно Енбрел® можна застосовувати по 50 мг 2 рази на тиждень впродовж не більше 12 тижнів. Надалі у разі необхідності лікування можна застосовувати дозу 25 мг 2 рази на тиждень або 50 мг 1 раз на тиждень. Терапію препаратом слід продовжувати до досягнення ремісії, впродовж періоду не більше 24 тижнів. Для деяких дорослих пацієнтів може бути доцільним лікування, що триває понад 24 тижні. Більш дет. – див. інстр. Ювенільний ідіопатичний артрит: Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг маси тіла (максимальна разова доза – 25 мг) 2 рази на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції з інтервалом між дозами 3–4 дні або 0,8 мг/кг (максимальна доза – 50 мг) 1 раз на тиждень. За відсутності ефекту від лікування через 4 місяці від початку застосування препарату слід розглянути доцільність його відміни. Офіційні клінічні дослідження застосування препарату Енбрел® дітям віком від 2 до 3 років не проводились. Однак обмежені дані з безпеки, отримані з реєстру пацієнтів, дають змогу припустити, що профіль безпеки у дітей віком від 2 до 3 років подібний до профілю безпеки у дорослих пацієнтів та дітей віком від 4 років при застосуванні 1 раз на тиждень підшкірно у дозі 0,8 мг/кг. Як правило, Енбрел® не підлягає застосуванню дітям віком до 2 років при ювенільному ідіопатичному артриті. Бляшковий псоріаз у дітей (дітям віком від 6 років): Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг (максимальна разова доза – 50 мг) 1 раз на тиждень протягом періоду не більше 24 тижнів. За відсутності ефекту через 12 тижнів лікування слід припинити. У разі необхідності повторного призначення препарату слід дотримуватися рекомендацій стосовно тривалості лікування, зазначених вище. Рекомендована доза становить 0,8 мг/кг (максимальна разова доза – 50 мг) 1 раз на тиждень. Як правило, препарат Енбрел® не підлягає застосуванню дітям віком до 6 років при бляшковому псоріазі. **Спосіб застосування.** Препарат вводять підшкірно. **Побічні реакції:** найчастіше повідомлялося про розвиток побічних реакцій у вигляді реакцій у місці введення (такі як кровотеча у місці проколювання, почервоніння, свербіж, набряк, біль), інфекцій (таких як інфекції верхніх дихальних шляхів, бронхіт, інфекції шкіри, інфекції сечового міхура), алергічних реакцій, свербіжу, лихоманки та утворення антитіл. Більш дет. – див. інстр. **Особливості застосування:** було показано, що Енбрел®, як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з метотрексатом, уповільнює динаміку прогресування ураження суглобів (згідно з даними рентгенографії) та поліпшує функцію суглобів. Енбрел® продемонстрував здатність покращувати фізичний стан пацієнтів із псоріатичним артритом та уповільнювати динаміку прогресування ураження периферичних суглобів (згідно з даними рентгенографії) в пацієнтів з поліартрикулярними симетричними підтипами захворювання. Перед початком лікування усіх пацієнтів потрібно обстежити щодо наявності як активного так і неактивного (латентного) туберкульозу, наявності інфікування вірусом гепатиту В. Більш дет. – див. інстр. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** у дорослих пацієнтів із на фоні одночасного лікування з анакірою спостерігалось підвищення частоти виникнення тяжких інфекцій порівняно з пацієнтами, які отримували тільки один з препаратів (за даними і анамнезу). У клінічних дослідженнях супутнє застосування абатацепту і Енбрел® призводило до підвищення частоти виникнення тяжких побічних реакцій. Такі комбінації не продемонстрували підвищеної клінічної користі і тому не рекомендуються до застосування. Більш дет. – див. інстр. **Фармакологічні властивості:** етанерцепт – химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (клітин яєчника китайського хом'яка) як системи експресії. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/16786/01/01 затверджено Наказ МОЗУ № 1192 від 21.06.2018 р; Зміни внесено Наказ МОЗУ № 1032 від 25.05.2021 р.

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

PP-ENB-UKR-0021



Досягнення які змінюють життя пацієнтів™

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

Місце біопрепаратів у лікуванні ревматичних захворювань

Сучасна концепція лікування запальних ревматичних захворювань (РЗ) включає ранню діагностику та застосування хворобомодифікуючих антиревматичних препаратів (ХМАРП). Встановлення імунологічної патофізіології РЗ, зокрема ревматоїдного артрит (РА), актуалізувало використання біологічних засобів та стало фундаментальною метою терапії, особливо у резистентних до стандартного лікування пацієнтів. Біологічні хворобомодифікуючі препарати характеризуються інноваційним механізмом дії, що ґрунтується на цілеспрямованому пригніченні специфічних молекулярних або клітинних мішеней, завдяки чому їх використання сприяє поліпшенню прогнозу та досягненню клінічної ремісії.

Ревматологічний пацієнт: переваги та ризики у лікуванні



Лікар-ревматолог вищої категорії, керівник Клініки сучасної ревматології (м. Запоріжжя), д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов зазначив, що з кожним роком досліджень, присвячених РА, стає більше. Також збільшується кількість схвалених препаратів (Kim et al., 2021).

Рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2019 р. та Американської колегії ревматології (ACR) 2015 р. є основним інструментом для менеджменту пацієнтів із РА, а їх впровадження у рутинну практику вкрай важливе. Ключові оновлення останньої настанови EULAR щодо лікування РА полягають у визначенні відсутності переваг між біологічними (БХМАРП) та таргетними ХМАРП через подібну ефективність. До того ж додавання до терапії засобів групи БХМАРП або таргетних ХМАРП у пацієнтів із недостатньою відповіддю на синтетичні ХМАРП (сХМАРП) і поганими прогностичними факторами було переглянуто з формулювання «має бути розглянуто» на «має бути додано».

На додачу, положення про хворих без відповіді на інгібітори фактора некрозу пухлин α (іФНП- α) + метотрексат (MTX) або інший сХМАРП наразі трактується як перша можливість переключення на агенти з різними механізмами дії чи інший іФНП- α (Smolen et al., 2019). Останнє є дуже важливим, оскільки часто протягом шести місяців ревматологічні пацієнти не можуть досягти мети та відмовляються від подальшого лікування.

Спікер зауважив, що, за даними проспективних досліджень, лише 21% хворих дотримувалися курсу терапії ХМАРП щонайменше на 80%. Середні значення активності захворювання за DAS28 та рентгенографічна динаміка протягом двох років спостереження в цих пацієнтів були кращими, ніж у тих, хто демонстрував низьку прихильність до терапії. Отже, недотримання режиму лікування ХМАРП призводить до збереження вищої активності захворювання (Waimann et al., 2013). Наслідками низької прихильності до тривалого лікування є погіршення клінічних наслідків, прогресування структурних змін у суглобах, зниження якості життя хворих та збільшення витрат охорони здоров'я.

Якщо за призначення іФНП- α мети не досягнуто, пацієнти можуть отримати препарат з іншим механізмом дії або інший іФНП- α (Smolen et al., 2020).

Інгібітори ФНП- α : порівняльна ефективність, профіль безпеки та прихильність до лікування

У восьмирічному дослідженні ефективності та безпеки застосування іФНП- α в першій лінії терапії при РА у 178 пацієнтів віком від 18 років 74 учасники отримували лікування інфліксимабом, 75 — адаліумабом та 29 — етанерцептом. За отриманими даними, терапія іФНП- α привела до швидкого клінічного поліпшення. Згідно із критеріями EULAR для DAS28, рівень хорошої/помірної відповіді протягом перших шести місяців становив 82% для інфліксимабу, 89,6% — адаліумабу та 95,6% — етанерцепту. Частота відміни препарату через вісім років була 80% для інфліксимабу, 61,4% — адаліумабу та 47,6% — етанерцепту. Основними причинами припинення лікування були алергічні реакції на інфліксимаб (частота відмови — 25,7%), неефективність адаліумабу та етанерцепту.

Дослідники дійшли висновків, що іФНП- α є ефективним терапевтичним варіантом при РА із прийнятним профілем безпеки. Інфекції та алергічні реакції здебільшого виникали при застосуванні інфліксимабу, тоді як частота розвитку серйозних інфекцій на тлі лікування іншими препаратами не відрізнялася. Пацієнти з РА, які отримували інфліксимаб, частіше раніше припиняли терапію порівняно з іншими препаратами (Paradopoulos et al., 2019).

Оскільки біологічні агенти містять протеїн, вони здатні викликати імуногенні ефекти. Імунну відповідь можуть індукувати іФНП- α , ритуксимаб, абатацепт та інгібітори інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) тоцилізумаб і саріліумаб. Ці дані повинні бути враховані у разі призначення тривалого лікування пацієнтів із РА.

Водночас імуногенність іФНП- α на тлі терапії РА суттєво відрізняється. Зокрема, у дослідженні (n=360) було показано, що найбільша кількість антитіл утворюється при застосуванні інфліксимабу — в 28,8% пацієнтів, тоді як найменша — серед тих, хто отримує етанерцепт — у 1,4% (рис. 1) (Jung et al., 2014). При цьому сироваткові рівні етанерцепту практично не змінюються при супутньому використанні МТХ за різних РЗ, як-от РА, анкілозуючий спондиліт, ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), псоріаз (Tyring et al., 2007; De Vries et al., 2009).

Отже, серед представників своєї групи етанерцепт найменшою мірою пов'язаний із продукцією нейтралізуючих антитіл. До того ж застосування у комбінації з МТХ практично нівелює цю проблему.

Д.Г. Рекалов навів дані ретроспективного дослідження з оцінки лікування різними БХМАРП у монотерапії (17,84%) порівняно з комбінацією із сХМАРП у 4478 пацієнтів з РА, які отримували БХМАРП як препарати першої лінії (Silvagni et al., 2018). Етанерцепт, адаліумаб та інфліксимаб виявилися найчастіше призначуваними БХМАРП. При цьому саме етанерцепт наразі розглядають як еталон монотерапії, оскільки адаліумаб та інфліксимаб асоціювалися з вищим ризиком невдалого лікування.

Вчені дійшли висновку, що на монотерапії етанерцептом пацієнти демонстрували вищий комплаєнс порівняно з адаліумабом та інфліксимабом. Супутні МТХ, лефлуномід та комбінація сХМАРП корелювали із тривалішим використанням БХМАРП.

За даними S.A. van Darter et al. (2013), етанерцепт (Енбрел) при лікуванні пацієнтів із РА асоціювався зі значно нижчим скорегованим ризиком розвитку тяжких інфекційних захворювань, аніж адаліумаб та інфліксимаб (рис. 2).

Тож отримані дані підтверджують ефективність поточної практики вибору етанерцепту як препарату анти-ФНП- α у монотерапії та зміцнення рекомендованих сучасних схем застосування БХМАРП у поєднанні з сХМАРП.

Окрім того, цікавими є результати нещодавнього дослідження, в якому порівнювали клінічну відповідь через 24 місяці та оцінювали побічні явища у пацієнтів із РА, які отримували етанерцепт 50 (розчин для ін'єкцій, наповнений шприц, 50 мг), етанерцепт 25 (ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 25 мг), інфліксимаб, адаліумаб або голіумаб (Santos-Moreno et al., 2020). Було встановлено, що застосування етанерцепту 50 супроводжувалося найвищою частотою ремісій та найнижчим показником несприятливих реакцій.

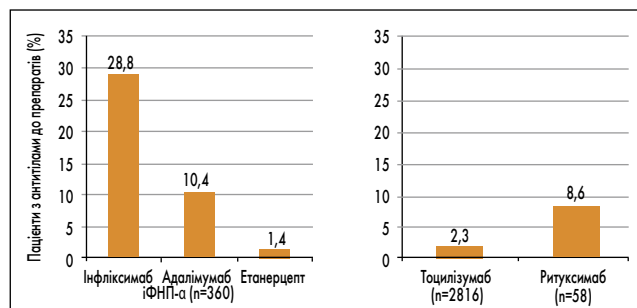


Рис. 1. Імуногенність деяких біологічних препаратів при лікуванні РА

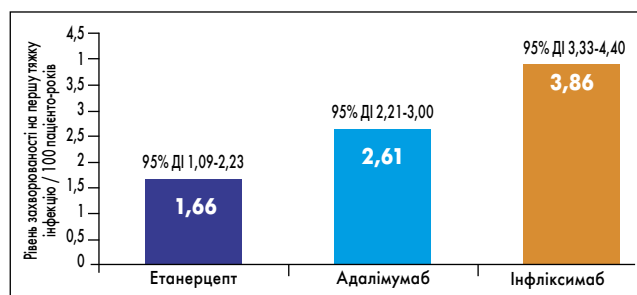


Рис. 2. Нескорегований рівень захворюваності на першу тяжку інфекцію у пацієнтів із РА на тлі застосування деяких біологічних препаратів

Як відомо, етанерцепт добре переноситься та протягом тривалого часу (10 років) зберігає високий профіль безпеки (Proft et al., 2021). Прихильність пацієнтів до тривалого лікування етанерцептом підтверджений 10-річним досвідом використання у клініці Шаріте та Берлінському університеті Гумбольдта (Німеччина), а також даними великих європейських реєстрів (Hetland et al., 2005; Kristensen et al., 2006; Marchesoni et al., 2009).

Для дотримання режиму терапії та ефективного контролю активності захворювання необхідним є міждисциплінарний підхід у роботі лікарів-ревматологів та лікарів загальної практики. Ретельний моніторинг дозволяє не тільки оцінити ефективність терапії, але й достовірно визначити її переносимість. На початку лікування важливо пам'ятати, що іФНП- α потенційно можуть викликати побічні явища та мають власне співвідношення користі/ризик, тому ключовим є спільне рішення клініста та пацієнта.

Вивчення етанерцепту в межах клінічних досліджень



Старша наукова співробітниця відділу некоронарних хвороб серця та клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Олена Олексіївна Гарміш зауважила, що певний час етанерцепт не був препаратом вибору, насамперед, через його відсутність на вітчизняному фармринку. На сьогодні ситуація змінилася: етанерцепт (Енбрел) вже доступний, до того ж з'явилися наукові дані, що дозволили по-новому подивитися на його місце у лікуванні спондилоартриту (СА) та інших ревматичних захворювань.

У першому відкритому 6-річному дослідженні CLIPPER вивчали ефективність та безпеку етанерцепту в 127 пацієнтів з ЮІА. У продовженні випробування CLIPPER2 взяли участь 109 осіб (Foeldvari et al., 2019). Після шести років спостереження (2 — CLIPPER і 4 — CLIPPER2) 32% хворих все ще приймали етанерцепт, 11% увійшли у фазу відміни лікування після досягнення низької/неактивної форми хвороби (зокрема семеро пацієнтів відновили приймання препарату), 28% припинили терапію з інших причин, але все ще перебували під наглядом, і 29% завершили лікування назавжди (рис. 3).

Ефективність була зіставною у всіх групах: етанерцепт продемонстрував стабільний ефект, починаючи із 24-го тижня терапії, та сприятливий профіль безпеки. Найпоширенішими небажаними явищами легкого/помірного ступеня виразності виявилися головний біль (22%), артралгія (19%) і гіпертермія (16%). Діарея переважно спостерігалася у групі пацієнтів з ентезит-асоційованим артритом, тоді як головний біль утричі частіше мав місце при псоріатичному артриті на тлі значно меншої кількості інфекцій. При цьому не було зафіксовано жодного випадку активного туберкульозу, демієлінізуювальних розладів або летальних випадків.

Парадоксальні ефекти іФНП- α

Парадоксальні ефекти іФНП- α

За словами О.О. Гарміш, у рекомендаціях ACR щодо лікування аксіального СА наголошено, що іФНП- α не мають переваг у цій категорії хворих, за винятком осіб із запальними захворюваннями кишечника або увеїтом. У разі наявності останнього етанерцепт не є препаратом вибору (ACR, 2019). Натомість у власній практиці Олени Олексіївни був зафіксований епізод увеїту в пацієнта, що приймав етанерцепт. Після лікування увеїту терапію етанерцептом було залишено, і протягом наступних п'яти років застосування препарату це офтальмологічне ускладнення більше не виникало.

Певний інтерес представляє метааналіз парадоксальних ефектів іФНП- α (Susanna, Pavesio, 2020). Було показано, що офтальмологічні події є класовим ефектом анти-ФНП-терапії, які минають після відміни препарату. Механізм виникнення цих явищ не встановлений. При цьому, незважаючи на те що адаліумаб схвалений для лікування увеїтів Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA), Європейським агентством із лікарських засобів (EMA) та Національним інститутом охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE), побічними явищами при його застосуванні є увеїт, оптичний неврит, токсичний вплив на сітківку, офтальмоплегія, рогівкові інфільтрати.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Своєю чергою приймання голімумабу та цертолізумабу може супроводжуватися оптичним невритом, інфліксимабу – увеїтом, оптичним невритом, ендодальмїтом, етанерцепту – увеїтом, оптичним невритом, склеритом, міозитом ока. З цього приводу варто зауважити, що наявність СА та увеїту в анамнезі не виключає інших причин гострої втрати зору.

Стосовно можливих офтальмологічних ускладнень під час терапії іФНП-α слід зазначити, що доза препаратів, достатня для контролю ревматичних симптомів, не є ефективною для лікування увеїтів, які загострюються під час перебігу основного захворювання. Також до можливих причин розвитку увеїтів варто віднести латентні інфекції та зниження толерантності до інфекцій.

Крім того, в експериментальних роботах було показано, що, завдяки особливій структурі етанерцепту, внутрішньоочний період напіввиведення препарату може бути подовжений, що стимулюватиме розвиток ФНП-α-залежного увеїту, доки рецепторно-лігандний комплекс не буде виведений з ока. Отже, рішення про відміну препарату потрібно приймати індивідуально у кожному конкретному випадку.

До проблеми ризику розвитку туберкульозу

Відомо, що чим вищий індекс маси тіла, тим менша ймовірність розвитку туберкульозу при застосуванні іФНП-α. При цьому ризик розвитку туберкульозу є найвищим при застосуванні інфліксимабу, тоді як на тлі терапії етанерцептом він найнижчий та зіставний із сХМАРП (Pettipher, Benitha, 2020). Саме тому етанерцепт рекомендований Британським ревматологічним товариством (BSR) як препарат вибору при латентному туберкульозі (BSR, 2019).

При латентному туберкульозі старт біологічної терапії рекомендований через один місяць від початку хіміопрофілактики. При цьому перевагу слід віддавати етанерцепту, із моніторингом стану пацієнта один раз на три місяці. При активному туберкульозі застосування біологічної терапії необхідно починати через три місяці від початку лікування; за позитивної динаміки препаратом вибору також є етанерцепт.

Лекторка навела цікаві результати з безпеки відновлення терапії іФНП-α в пацієнтів із РА або АС, в яких розвинувся активний туберкульоз на тлі попереднього лікування іФНП-α. Загалом було оцінено дані 1012 осіб із РА або АС, які отримували іФНП-α у період із січня 2003 по липень 2013 рр. Активний туберкульоз розвинувся у 15 хворих (5 випадків при РА і 10 – при АС). Усі пацієнти припинили приймати іФНП-α з початком лікування туберкульозу. Було виліковано 12 пацієнтів, із них восьмеро відновили застосування іФНП-α через загострення РЗ (після 3-30 місяців), та їхній стан швидко покращився без рецидиву туберкульозу (спостереження протягом п'яти років).

Таким чином, автори дійшли висновку, що використання іФНП-α може бути безпечно відновлене після початку протитуберкульозного лікування в осіб із РА та АС (Suh et al., 2014).

Особливості лікування пацієнтів із ревматичними захворюваннями під час пандемії COVID-19

Відповідно до рекомендацій EULAR, відсутні докази щодо підвищеного ризику інфікування коронавірусом SARS-CoV-2 та гіршого прогнозу в разі захворювання на COVID-19 у пацієнтів ревматичного профілю порівняно із загальною популяцією. Діагностику та лікування COVID-19 в осіб із РЗ здійснюють спеціалісти з лікування коронавірусної хвороби, а саме пульмонологи, терапевти та лікарі інфекційної відповідно до локальних протоколів, при цьому ревматологи є фахівцями з імуносупресивної терапії.

Рішення про відміну або продовження використання ХМАРП необхідно приймати з урахуванням експертної думки ревматолога. За наявності легкого перебігу COVID-19 у хворих на ревматичні патології рішення щодо зміни базисної терапії має бути індивідуальним (Landewe et al., 2020).

Клінічний випадок

Пацієнтка із РА, 54 роки.

Діагноз від 05.2020. Серонегативний РА, поліартрит, активність захворювання за DAS28 – 6,5. Супутні захворювання: гепатит В (1998), гепатит А (2015).

Лікування. МТХ по 15 мг/тиждень, лефлуномід у дозі 20-10 мг/добу – непереносимість (біль у печінці, підвищення аланін-/аспартатамінотрансферази).

Призначення від 06.2020: 1 мг/добу метилпреднізолону, 50 мг/тиждень етанерцепту.

Обстеження. Від 11.10.2020 тест методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на SARS-CoV-2 «+». Комп'ютерна томографія (КТ): двостороння полісегментарна пневмонія СО-RADS5, ураження 35-40% паренхіми.

Від 25.10.2020 ПЛР-тест на SARS-CoV-2 «-». КТ від 27.10.2020: зберігаються фіброзні зміни.

З урахуванням даних щодо можливої індукції фіброзу легень під час застосування іФНП-α, терапію етанерцептом було припинено з метою недопущення посилення легеневого фіброзу.

Клінічні висновки. КТ від 19.11.2020: регрес легеневого фіброзу, терапію етанерцептом поновлено.

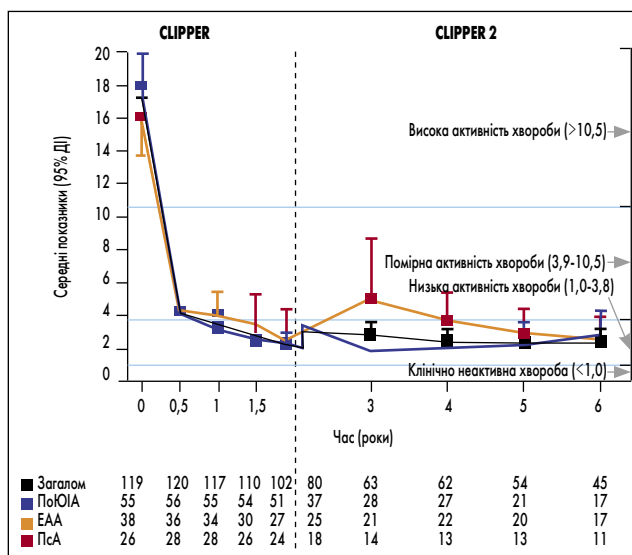


Рис. 3. Динаміка активності хвороби протягом шести років: результати CLIPPER та CLIPPER 2

Примітки: ПоЮІА – поширений олігоартрикулярний ЮІА, ЕАА – ентезит-асоційований артрит, ПсА – псоріатичний артрит.

Етанерцепт є препаратом вибору за наявності підвищеного ризику або інфекцій в анамнезі, а також при латентному та активному туберкульозі після адекватного лікування. При виникненні увеїту рішення про відміну препарату приймають ревматолог та офтальмолог. Для підвищення ефективності щодо шкірних проявів псоріазу до лікування доцільно додати МТХ.

При коронавірусній хворобі COVID-19 терапію етанерцептом може бути поновлено через 7-14 днів після зникнення клінічних симптомів або через 10-17 днів після негативного ПЛР-тесту за неускладненого перебігу.

Вплив етанерцепту на мінеральну щільність кісткової тканини у пацієнтів зі спондилоартритом

Лікар-ревматолог вищої категорії, професорка кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н. Марта Борисівна Джус нагадала слухачам, що СА – група захворювань, які мають спільні генетичні та клінічні ознаки, як-то сакроіліїт, периферичний артрит, позасуглобові прояви, наявність HLA-B27. Згідно з рекомендаціями ACR (2019), аксіальний СА, який включає анкілозний спондиліт та нерадіографічний аксіальний СА, є основною формою хронічного запального артрити, що уражає аксіальний скелет.

Цілями лікування пацієнтів із СА є (Smolen et al., 2018):

1. Зниження інтенсивності запалення, що проявляється зникненням симптомів і лабораторних ознак запальної активності.
2. Запобігання структурному ураженню осевого скелета (для аксіального СА).
3. Досягнення ремісії (ASDAS <1,3) або низької активності захворювання (ASDAS <2,1).

Контроль запалення та симптомів

Доповідачка зазначила, що пацієнти з аксіальним СА (радіографічним та нерадіографічним) при застосуванні іФНП-α та моноклональних антитіл до ІЛ-17 за короткий термін досягають 30-40% відповіді згідно з ASAS40. Досягнення короткострокових результатів (контролю над симптомами та запаленням) може привести до перешкоджання структурним пошкодженням хребта і крижово-клубових з'єднань та запобігати обмеженню функції у довгостроковій перспективі (Deodhar et al., 2020).

Натепер зареєстровано п'ять іФНП-α (етанерцепт, інфліксимаб, адалімумаб, голімумаб, цертолізумаб) та два препарати антитіл до ІЛ-17 (секукінумаб, іксекізумаб) (Poddubnyy, 2020). Зокрема, етанерцепт затверджений у країнах ЄС для лікування аксіального та нерадіографічного СА (також ці показання для застосування препарату зареєстровані в Україні).

У короткотривалих дослідженнях (12, 14, 24 тижні) вивчали ефективність іФНП-α та антитіл до ІЛ-17 у пацієнтів з аксіальним СА (Jones et al., 2018; Blair, 2019; Deodhar et al., 2020). Було показано, що зазначені групи препаратів добре контролювали симптоми захворювання та запалення як при радіографічному, так і нерадіографічному СА.

Втрата кісткової тканини у хворих на СА

Відповідно до оновлених рекомендацій ACR, Американської асоціації спондилітів (SAA) й Консорціуму з досліджень і лікування спондилоартриту (SPARTAN) 2019 р. щодо лікування аксіального та нерадіографічного аксіального СА, потрібно визначити додаткові прояви захворювання (кіфоз, прогресуючий артрит кульшових суглобів), а також звернути увагу на ознаки остеопорозу (ОП). ОП хребта є неочікуваним ускладненням у молодих пацієнтів чоловічої статі та нерідко

залишається недиагностованим (відповідно, без адекватного лікування). Його частота при аксіальному СА коливається від 3 до 56%, тоді як остеопенія – може сягати 89%.

СА-асоційованими факторами ризику втрати кісткової тканини є тривалість захворювання та високий ступінь за індексами BASFI/BASDAI, а також анкілозування, іммобілізація, приймання глюкокортикоїдів (ГК) (Hamires et al., 2018). Зокрема, в оновлених настановах ГК не рекомендовані для перорального застосування при СА.

Наявність вертебральних переломів посилює біль та обмеження рухів у хребті, що інколи пов'язують із прогресуванням патології (Geusens, 2015). ОП при СА виникає насамперед через гіперпродукцію прозапальних цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17), відповідно, інгібування останніх зменшує розвиток ОП. Пацієнти зі СА мають бути обстежені на ОП, при цьому подвійна енергетична рентгеновська абсорбціометрія (DXA) є золотим стандартом діагностики (EULAR, 2015). Згідно з рекомендаціями EULAR (2015) щодо діагностики та лікування СА у клінічній практиці, за наявності синдесмофітів аналіз передньозадньої проекції поперекового відділу хребта є неінформативним. Натомість рекомендовано проводити оцінку стану кісткової тканини хребта у боковій проекції та/або використовувати показники DXA шийки стегнової кістки, або за можливості виконувати кількісну КТ хребта.

Вплив етанерцепту на маркери резорбції кісткової тканини

Як засвідчила М.Б. Джус, маркерами ремоделювання кісткової тканини при аксіальному СА є так звані маркери формування кісткової тканини – лужна кісткова фосфатаза, остеокальцин, а також резорбції кісткової тканини – С-термінальний телопептид колагену І типу та дезоксипіридинолін (Kilic et al., 2015).

У дослідженні впливу етанерцепту (n=39) та інфліксимабу (n=41) на кістковий метаболізм у пацієнтів з анкілозним СА було показано, що обидва препарати мали сприятливий вплив на рівень С-реактивного білка (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), але не на лужну кісткову фосфатазу та С-термінальний телопептид колагену І типу. Натомість через 12 місяців при застосуванні двох стратегій лікування спостерігався позитивний ефект на маркери резорбції кісткової тканини (Wang et al., 2020).

Був проведений метааналіз одного рандомізованого контрольованого й семи тривалих досліджень за участю 568 осіб з анкілозним СА (вік – 36-48 років, тривалість захворювання – 9-17 років). За отриманими результатами, впродовж 12 місяців лікування іФНП-α відбувається приріст кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта до 5%, а через 24 місяці – майже до 9% (Haroony et al., 2014). Встановлено, що етанерцепт покращує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) в осіб із анкілозним СА (van der Weiden et al., 2016). Через два роки терапії етанерцептом було встановлено, що кількість хворих на ОП зменшилася з 12 до 4%, а на остеопенію – з 45 до 41%. Також наявні дані, що лікування етанерцептом збільшує МЩКТ порівняно з контрольною групою вже через 24 тижні, особливо на рівні поперекового відділу хребта та стегна (Marzo-Ortega, 2003).

Клінічний випадок

Хворий Н., 38 років.

Вважає себе хворим чотири роки, характер болі запальний, стійке підвищення СРБ та ШОЕ, на МРТ – ознаки двобічного сакроіліїту, спондиліту, виразний ОП поперекового відділу хребта (Z-критерій -2,5 SD).

Діагноз. Аксіальний СА, центральна форма, хронічний перебіг, високий ступінь активності (BASFI – 5,2) із переважним ураженням грудного та поперекового відділу хребта, двобічний сакроіліїт, ентезити, рентген-стадія І, функціональна недостатність суглобів ІІ, HLA-B27-позитивність.

Лікування. Призначено етанерцепт (Енбрел) у дозі 50 мг/1 мл один раз на тиждень підшкірно, мелоксикам по 15 мг/добу за потреби, лікувальну фізкультуру.

Через 12 місяців терапії. При оцінці МЩКТ хребців у латеральній проекції мало місце збільшення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, Z-критерій -1,8 SD (приріст кісткової тканини за рік – 7,9%).

Системна втрата кісткової тканини при СА є мультифакторною та зумовлена сумою загальних факторів ризику ОП та впливу РЗ (насамперед через запалення, гіподинамію, застосування ГК, дефіцит вітаміну D). Інформативність показників DXA та їх інтерпретація у хворих на СА потребує високої кваліфікації дослідника та подальшого широкого впровадження у клінічну практику. Наявність хронічного запалення спричиняє резорбцію кісткової тканини та підсилює її, що потребує прицільної діагностики та за потреби – корекції.

Призначення етанерцепту (Енбрелу) не тільки позитивно впливає на перебіг захворювання, але й поліпшує стан кісткової тканини.

Підготувала Олександра Демецька

Серцево-судинні захворювання і COVID-19: механізми ураження та клінічні особливості

На сьогодні пандемія COVID-19 вразила понад 214 млн людей і стала причиною більш як 4,4 млн смертей із грудня 2019 р. Спочатку вважалося, що це гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), але згодом стало зрозуміло, що COVID-19 – системне захворювання. Хвороба характеризується цитокіновим штормом, що веде до ендотеліального запалення/дисфункції, тромбозу мікро- та макросудин і може спричинити пошкодження інших органів, окрім легень. Робоча група з коронарної патофізіології та мікроциркуляції, робоча група із тромбозу Європейського товариства кардіологів (ESC), Асоціація невідкладної кардіологічної допомоги (ACVC) у співпраці з Європейською асоціацією ритму серця (EHRA) 2021 р. розробили консенсусний документ, в якому були проаналізовані дані щодо механізмів ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із COVID-19, а також їх клінічні особливості. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень цього матеріалу.

За даними останніх досліджень, складається бентежне уявлення про ризик серйозних ускладнень у літніх пацієнтів та осіб із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або тих, хто знаходиться у групі підвищеного серцево-судинного ризику. Крім того, було виявлено, що певні біологічні зміни, викликані COVID-19 у всіх органах, є довготривалими. Поки ще не уточнені, ці зміни називають післягострими наслідками інфекції SARS-CoV-2, або тривалим COVID.

ССЗ залишаються основними причинами захворюваності та смертності у всьому світі та щорічно викликають до 17,8 млн смертей. Неможливо передбачити вплив післягострого періоду COVID-19 на майбутні серцево-судинні результати.

Фактори ризику ССЗ та летальних випадків на тлі COVID-19

У низці досліджень продемонстровано, що найбільш значущі кардіометаболічні фактори ризику, асоційовані з COVID-19, це:

- артеріальна гіпертензія (АГ);
- цукровий діабет (ЦД);
- ожиріння;
- куріння.

Порівняльний аналіз даних більш ніж 900 тис. пацієнтів із COVID-19 у США показав, що майже 30% госпіталізацій були пов'язані з ожирінням, 26% – АГ, 21% – ЦД і 12% – серцевою недостатністю (СН).

На АГ у світі страждає 1,13 млрд осіб, найбільша частка – віком ≥ 60 років. Метааналіз даних пацієнтів із перенесеним COVID-19 продемонстрував, що наявність АГ асоційована із майже 2,5-кратним підвищенням ризику тяжкості перебігу захворювання та госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Разом із тим, у дослідженнях OpenSafely у Великій Британії, де взяли участь понад 17 млн пацієнтів, науковці кількісно оцінювали широкий спектр клінічних факторів ризику смерті від COVID-19. За отриманими результатами, не було виявлено жодних зв'язків між ізольованою АГ (що визначається як зареєстрований діагноз або артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. при останньому вимірюванні) та смертністю від COVID-19. На противагу, вік, ЦД, ожиріння, зловживання тютюном, неврологічні та аутоімунні захворювання в анамнезі корелювали з підвищеною імовірністю летальних випадків.

Поширеність ЦД 2-го типу у світі становить 9,3% (463 млн осіб). Попередні дані повідомляли про вищу поширеність ЦД тяжкої форми порівняно з легким та помірним ступенем хвороби (16,2 vs 5,7% відповідно). Рівень летальності при COVID-19 вищий серед пацієнтів із ЦД, ніж у таких без супутнього ЦД (7,3 vs 2,3%). Дослідження OpenSafely продемонструвало лінійну залежність між вмістом глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) ≥ 58 ммоль/моль ($\geq 7,5\%$) та підвищеним ризиком смерті. Цікаво, що за даними OpenSafely було виявлено більшу ймовірність летальних випадків у молодих осіб із ЦД, ніж літніх хворих на ЦД. Вчені висунули гіпотезу, що біологічний вік молодшої особи із ЦД відповідає хронологічному віку літнього пацієнта без ЦД.

Наступним фактором, що призводить до розвитку ССЗ і смертності, є ожиріння. Епідеміологічні дані демонструють залежність між індексом маси тіла (ІМТ), тяжкістю перебігу COVID-19 і смертністю – ризик нижчий при значеннях ІМТ, близьких до нормальних. У пацієнтів віком до 60 років з ІМТ 30–34 кг/м² імовірність госпіталізації у ВІТ збільшується вдвічі, ніж при ІМТ < 30 кг/м². Водночас в осіб з ІМТ ≥ 35 ризик зростає у 3,6 раза. Аналогічно, при ІМТ > 35 кг/м² ризик необхідності інвазивної механічної вентиляції підвищується у сім разів. Таким чином, взаємозв'язок між ожирінням і тяжкістю перебігу COVID-19 може погіршити ситуацію і для пацієнтів більш молодих вікових груп.

Куріння залишається одним із основних факторів ризику ранньої смерті та незалежним чинником ризику розвитку ССЗ і патологій дихальних шляхів, погіршення стану імунної системи та, як наслідок, збільшення захворюваності на інфекційні хвороби. Дані низки ранніх обсерваційних досліджень продемонстрували зворотну залежність між курінням і тяжкою формою COVID-19. Водночас серед курців спостерігається підвищення у 1,79 раза лікарняної смертності порівняно із пацієнтами, які курили раніше або ніколи не мали цієї згубної звички.

Дані також можуть бути екстрапольовані для користувачів вейпів, електронних сигарет або IQOS.

Які механізми зв'язку COVID-19 і ССЗ?

Протромботичний і прокоагулянтний вплив COVID-19 відіграє вирішальну роль у клінічних результатах захворювання. Вірусна інфекція уражає ендотеліальні клітини, які відповідають на ушкодження активацією системи коагуляції. Своєю чергою внаслідок дисфункції ендотеліальних клітин відбуваються:

- підвищення експресії тканинного фактора;
- вивільнення фактора Вільбранда;
- підсилення поверхневої експресії молекул адгезії лейкоцитів класу селектин, таких як Р-селектин і Е-селектин;
- утворення тромбу із залученням лейкоцитів.

Вірус взаємодіє з ендотеліальним рецептором ангіотензин-перетворювального ферменту 2-го типу (АПФ2) і, як наслідок, знижує конверсію ангіотензину II в ангіотензин 1-7. Ангіотензин II викликає не тільки утворення тромбу, але й вироблення інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, перешкоджаючи фібринолізу і розчиненню тромбу.

У низці клінічних досліджень вдалося істотно прояснити протромботичний стан при COVID-19. Було визначено значно підвищені маркери активації ендотелію/тромбоцитів та наявність прозапальних цитокінів у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19. Крім того, цитокіновий шторм викликає порушення коагуляції, що призводить до підвищення активності фактора згортання VIII, утворення тромбіну та, як наслідок, рівня D-димеру, що також асоційовано зі зменшенням кількості тромбоцитів. Тромбоцитопенія, яка є вторинною причиною надмірного споживання тромбоцитів у пошкодженій тканині або наслідком імуноопосередкованого пошкодження гемопоетичних стовбурових клітин, була пов'язана із 3-кратним підвищенням ризиком тяжкого перебігу COVID-19.

На додачу, дані свідчать про те, що АПФ2 активно експресується у серцевих періцитах, що при впливі COVID-19 може привести до дестабілізації. У гістопатологічних зразках пацієнтів із COVID-19 спостерігалася наявність вірусних часток усередині ендотеліальних клітин, із накопиченням запальних та ознаками загибелі ендотеліальних і запальних клітин. Важливо відзначити, що ендотеліїт розвивається у багатьох судинних руслах, що спричиняє розвиток глобальної мікроциркуляторної дисфункції.

Ураження міокарда і COVID-19

Згідно з четвертим універсальним визначенням інфаркту міокарда (ІМ), пошкодження міокарда (гостре або хронічне) відбувається за принаймні одного значення серцевого тропоніну > 99 -го перцентилу. За новими даними, ураження міокарда часто зустрічається серед пацієнтів із COVID-19. Однак досі існує плутанина щодо патофізіологічних процесів, що лежать в основі цього ушкодження. Розглянемо кілька ключових моментів, які стосуються пошкодження міокарда і COVID-19.

Механізм підвищення тропоніну, ймовірно, багатфакторний та включає кардіоміопатію, пов'язану із сепсисом, як відповідь на системне гіперінтенсивне запалення. Кардіоміопатія є наслідком коронарних тромботичних подій і розривів бляшок, мікросудинного пошкодження, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та тромбозу, реакцією на гіпоксію, пов'язану із ГРДС, і пряму вірусну кардіотоксичність.

Чи є гіперкоагуляційний стан і системне запалення, що спостерігаються при COVID-19, унікальними – слід вивчати докладніше. Адже отримані дані не можуть відобразити реальні масштаби проблеми. Причинами можуть бути:

1. Зниження рівня звернень по медичну допомогу безсимптомних або підозрюваних пацієнтів із COVID-19 та, як наслідок, збільшення позалікарняних зупинок серця і раптової смерті, що могли бути вторинними відносно ІМ.
2. Ускладнена диференціальна діагностика, оскільки нелокалізований біль у грудях буває симптомом гострого COVID-19, що лежить в основі гіпоксемії та наступної тахікардії, які також можуть викликати електрокардіографічні зміни.

Після ретельної оцінки та розуміння клінічного контексту, в якому були отримані результати вимірювання тропоніну, пацієнти з підвищенням показників мають бути класифіковані як такі, що мають І чи ІІ тип гострого ІМ або ІІІ тип гострого неішемічного пошкодження міокарда.

Як зазначено вище, масивна системна запальна реакція, пов'язана із COVID-19, може призвести до підвищеної схильності до руйнування бляшок і утворення тромбів, що спричиняє розвиток ІМ І типу. Гістопатологічне дослідження зразків автопсії показало, що у пацієнтів, які помирають від гострих системних інфекцій, спостерігається вищий вміст макрофагів і Т-клітин у коронарному адвентиції та періадвентиціальній жировій клітковині. Це дозволяє встановити зв'язок між гострими системними інфекціями і локальним збільшенням кількості запальних клітин у коронарних артеріях. Окрім того, запальні клітини можуть призводити до нестабільності бляшки шляхом експресії активних молекул, як-то цитокіни, протеази, фактори коагуляції, кисневі радикали і вазоактивні молекули.

У дослідженнях виявлено, що пацієнти із COVID-19 часто мають хронічні ССЗ, такі як АГ, кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця (ІХС) або СН. Усі ці стани можуть бути поясненням хронічного стабільного підвищення тропоніну > 99 -го перцентилу при ІМ ІІ типу через низку причин. По-перше, системне запалення асоційоване з виразними гемодинамічними змінами, зокрема опосередкованою симпатичною активацією тахікардією, що призводить до збільшення потреби міокарда у кисні. По-друге, пряма дія патогенів та їх непрямий вплив через запальні цитокіни і хемокини спричиняють утворення реактивних видів кисню, пов'язаних із мітохондріальною дисфункцією. Це зумовлює підвищення утилізації кисню мітохондріями та, отже, збільшення потреби міокарда в кисні.

Крім того, гострі респіраторні інфекції здатні викликати ГРДС, який може призвести до гіпоксії та подальшого зниження вмісту кисню в артеріях, тим самим потенційно ще більше обмежуючи доставку кисню до клітин міокарда. Інтенсивне вивільнення цитокінів і хемокинів може спричинити не тільки запалення судин, але й аномальну регуляцію їх тонуусу, що провокує розвиток коронарних кровотеч, зниження судинного тонуусу і коронарного вазоспазму.

Ці процеси, своєю чергою, здатні викликати порушення серцевої перфузії та навіть інфаркт. Підвищені кардіометаболічні потреби у таких пацієнтів як відповідь на системну інфекцію або сепсис у поєднанні з гіпоксією внаслідок ГРДС можуть порушувати співвідношення потреби міокарда в кисні та призводити до додаткового пошкодження міокарда. Невідповідність такого попиту і пропозиції кисню в міокарді може викликати кардіогенний шок.

Також з'являються повідомлення про те, що гостре неішемічне пошкодження міокарда (ІІІ тип), ймовірно, є основною причиною підвищення рівня тропоніну. Первинні некардіальні стани, такі як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), критичний стан і сепсис, можливо, також викликають міокардит/міоперикардит та є причинами гострого неішемічного ураження міокарда. Пригнічення функції міокарда здатне призвести до підвищення діастолічного тиску наповнення лівого шлуночка, а в поєднанні з системною вазодилатацією – до зниження діастолічного артеріального тиску, тим самим ще більше знижуючи ефективний тиск у коронарних судинах. Ці гемодинамічні зміни особливо впливають на субендокардіальні шари лівого шлуночка, які найбільшою мірою залежать від перфузії під час діастолі, а отже, найуразливіші до ішемії.

Ще одна причина гострого неішемічного пошкодження міокарда – це ТЕЛА. У дослідженні за участю 184 пацієнтів ВІТ із COVID-19-асоційованою пневмонією ТЕЛА була найчастішим тромботичним ускладненням (81%).

Іншим потенційним механізмом, що призводить до гострого неішемічного пошкодження міокарда, є пряме ураження через рецептори АПФ2, які наявні в міокарді та є функціональними рецепторами для COVID-19. У хворих на СН має місце збільшення експресії АПФ2, що може пояснити підвищений ризик ураження міокарда.

На сьогодні опубліковано декілька випадків міокардиту, пов'язаного із COVID-19, з різними клінічними проявами. Пацієнти з підвищеною імунною відповіддю можуть мати маніфестний гострий міокардит із глибоким пошкодженням міокарда або кардіогенним шоком. Однак варто пам'ятати, що наявні дані більше відповідають клінічній підозрі на міокардит. Молекулярний аналіз показав відсутність геному SARS-CoV-2 у міокарді пацієнта з діагнозом COVID-19. Ендокардіальний, біопсійно доведений, лімфоцитарний міокардит вказує на те, що виявлення SARS-CoV-2 у дихальних шляхах є недостатнім для доказу того, що міокардит викликаний інфікуванням COVID-19. Відповідно до поточних рекомендацій ESC, діагноз вірусного міокардиту має бути діагнозом виключення.

На додаток, нещодавно були зареєстровані випадки міокардиту на тлі імунізації вакциною проти COVID-19 на основі мРНК, особливо у молодих чоловіків (середній вік – 25 років). За даними Міністерства охорони здоров'я Ізраїлю, приблизний рівень захворюваності становив 24 випадки на 1 млн після введення другої дози. Проте справжня частота цього небажаного явища невідома. З огляду на ризики, занепокоєння із приводу рідкісних побічних явищ після імунізації не повинні підірвати впевненість у користі вакцинації.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Тромбоемболія у пацієнтів із COVID-19

Порушення коагуляції є визнаною ознакою тяжкої інфекції COVID-19. Як було зазначено, запалення, активація ендотелію, підвищена реактивність тромбоцитів, зміни факторів згортання і стаз спричиняють артеріальний та венозний тромбоз. В умовах COVID-19 у кількох дослідженнях було показано, що стан гіперзапалення може призвести до легеневого мікротромбозу й легеневої внутрішньосудинної коагулопатії.

Як відомо, всі госпіталізовані пацієнти схильні до ризику розвитку венозної тромбоемболії, тоді як особи із ГРДС, тяжким сепсисом і ті, що перебувають у ВІТ, — до набагато вищого ризику. Це зумовлено низкою факторів, як-то:

- специфічні для хворого чинники (вік, ожиріння, супутня дихальна недостатність або СН);
- фактори, пов'язані з ВІТ (серед яких седация, іммобілізація, вакопресори, центральні венозні катетери).

Коагулопатія відображає тяжкий перебіг захворювання і несприятливий прогноз — дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові відзначено у 71% суб'єктів, які померли від COVID-19. Крім того, в осіб з ураженням міокарда спостерігається підвищений рівень D-димеру, фібриногену і низький — анти-тромбіну, протромбінового часу й активованого часткового тромбластинового часу порівняно із пацієнтами, які не мають ССЗ.

Згідно з результатами останніх метааналізів, загальна частота тромбозу, пов'язаного із COVID-19, у госпіталізованих пацієнтів становить 15-21%. Цей показник у чотири рази вищий серед тяжкохворих, що поступили у ВІТ. Окрім того, зафіксовано серію випадків, де у 20 осіб із COVID-19 розвинулася гостра ішемія кінцівок протягом трьох місяців.

Щоб пом'якшити протромботичний стан, асоційований із COVID-19, у поточному консенсусному документі йдеться про доцільність стандартної тромбoproфілактики з використанням низькомолекулярного (НМГ) чи нефракціонованого гепарину (НФГ) замість пероральних антикоагулянтів у всіх госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 протягом гострого періоду. Фібринолітична терапія із застосуванням тканинного активатора плазміногену при рефрактерному гострому ушкодженні легень і ГРДС асоційована з поліпшенням оксигенації, вентиляції та гемодинамічного статусу.

Гостра СН і COVID-19

Зростає кількість досліджень, що вказують на наявність СН у пацієнтів із COVID-19 навіть без фонового ССЗ. Серед госпіталізованих хворих частота розвитку гострої СН варіювала від 23 до 33%. Як згадувалося раніше, гостра СН може бути зумовлена негативною інотропною дією цитокінів та прозапального АПФ / ангіотензину II або пошкодженням міокарда. Однак в умовах COVID-19 правий шлуночок (ПШ) піддається вищому ризику розвитку недостатності через його фізіологічний зв'язок із легеним кровообігом. Дисфункція і недостатність ПШ спричиняють швидке погіршення гемодинаміки, аритмії та раптову смерть.

У міру розвитку пандемії, за даними ехокардіографічних досліджень було показано, що у пацієнтів із COVID-19 спостерігалися:

- розширення ПШ (12-15%);
- дисфункція ПШ (16-35%);
- підвищений систолічний тиск у легеневій артерії, навіть за відсутності кардіоміопатії.

Крім того, багато тяжкохворих на COVID-19 потребують вентиляції під позитивним тиском, що своєю чергою впливає на перед-, післянавантаження, комплаєнс шлуночків і може ще більшою мірою призводити до розвитку недостатності ПШ.

Аритмії та COVID-19

Аритмії є поширеним ускладненням в осіб із COVID-19. У нещодавньому міжнародному дослідженні, яке включало понад 4500 пацієнтів, аритмії зустрічалися у 18% випадків, причому фібриляція/тріпотіння передсердь були найчастішим порушенням серцевого ритму при COVID-19. Небезпечні для життя аритмії (шлуночкова тахікардія / фібриляція шлуночків) можуть виникати у 4-6% госпіталізованих хворих на COVID-19, зокрема частіше — у разі підвищеного рівня серцевого тропоніну. Таким чином, діагностичне обстеження пацієнта завжди має передбачати моніторинг серцевого ритму.

На даний час точна природа аритмій невідома. Існує кілька механізмів:

- наявність у пацієнта попередніх проаритмічних станів (як-то структурні захворювання серця, порушення іонних каналів);
- прямий кардіотропний ефект вірусу SARS-CoV-2;
- циркуляція цитокінів, що також можуть викликати порушення серцевого ритму.

Крім того, тахікардія, що пов'язана із запаленням або в результаті підвищеної симпатичної активації β-адренергічних рецепторів, може спричиняти виникнення небезпечних для життя аритмій, особливо у пацієнтів із супутніми ССЗ. Електролітні порушення внаслідок швидкого погіршення функції нирок також інколи відіграють роль потенційних провокувальних чинників і мають ретельно контролюватися.

Зупинка серця — як у лікарні, так і поза нею, часто зустрічається у тяжкохворих на COVID-19 і асоційована із негативним прогнозом для виживання, особливо серед пацієнтів віком ≥80 років. Приміром, в Ухані (Китай) були отримані неоптимістичні дані: тільки 4 із 136 осіб із супутньою системою серця у стаціонарі вижили протягом 30 днів, і лише в одного був сприятливий

неврологічний результат, незважаючи на те, що 93% пацієнтів перебували під наглядом, а у 89% реанімацію було розпочато менш ніж через 1 хв. За результатами дослідження, проведеного у Швеції, особи із COVID-19 мали 3,4-кратний підвищений ризик смертності впродовж наступних 30 днів після гострої коронарної події порівняно з неінфікованими пацієнтами. Слід зазначити, що це дослідження підкреслює необхідність моніторингу ритму, який потенційно може врятувати життя хворого. Дихальна недостатність і протромботичні події, ймовірно, вносять основний вклад у патогенез зупинки серця в цій клінічній ситуації. Хоча немає прямих доказів того, що SARS-CoV-2 безпосередньо викликає зупинку серця, цитокіновий шторм може спричинити мультиорганну дисфункцію і зупинку серця.

COVID-19 і статевий диморфізм

Все більше даних у США і західноєвропейських країнах документально підтверджують підвищену сприйнятливості до інфекції SARS-CoV-2 серед жінок порівняно з чоловіками у віці до 50 років. Натомість чоловіків різного віку на 20% частіше за жінок госпіталізують із COVID-19; також рівень потреби в інтенсивній терапії у них вищий, як і ризик смертності (в 1,74 раза) порівняно з жінками.

Ймовірно пояснення цих даних полягає в тому, що супутні захворювання та фактори ризику, як-от АГ, ССЗ, хронічні патології легень і тютюнокуріння, частіше зустрічаються у чоловіків, аніж жінок. Загалом вплив біологічної статі на розвиток хвороби вивчений недостатньо, але необхідно заповнювати ці прогалини у знаннях, адже вони можуть призвести до втрачених можливостей для кращого реагування системи охорони здоров'я на пандемію COVID-19.

Терапія та клінічні випробування

Гостра необхідність в ефективному лікуванні привела до впровадження терапії, яка не має вагомих наукових доказів. Існує багато клінічних досліджень, у яких вивчають лікування та профілактичні заходи щодо COVID-19. Підсумуємо найважливіші з них.

Ремдесивір. За результатами випробування адаптивного лікування COVID-19, Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) затвердило умовний дозвіл на застосування ремдесивіру для терапії COVID-19 у дорослих із пневмонією, яким потрібен додатковий кисень. Було продемонстровано переконливі докази про коротший час до видужання у групі ремдесивіру порівняно із плацебо (10 vs 5 днів). Однак у листопаді 2020 р. ВООЗ оприлюднила положення проти застосування ремдесивіру в госпіталізованих пацієнтів незалежно від тяжкості захворювання, оскільки наразі немає доказів того, що даний препарат покращує виживання та інші клінічні наслідки у цих хворих. Проміжні результати дослідження Solidarity, яке провело ВООЗ, свідчать про те, що ремдесивір має незначний вплив або взагалі не впливає на смертність в осіб, госпіталізованих із COVID-19.

Дексаметазон. Багатоцентрове рандомізоване відкрите дослідження терапії COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів показало, що у хворих, рандомізованих для приймання дексаметазону, смертність була нижчою порівняно з тими, хто отримував стандартне лікування. Проте у підгрупі учасників, які не потребували додаткового кисню під час терапії, жодної користі від застосування дексаметазону не спостерігалось. Таким чином, згідно з ВООЗ, для госпіталізованих пацієнтів із тяжким або критичним COVID-19 рекомендовано дексаметазон + ремдесивір або тільки дексаметазон. Якщо дексаметазон недоступний, можна використовувати альтернативні глюкокортикостероїди, такі як преднізолон, метилпреднізолон або гідрокортизон.

Інгаляційні кортикостероїди. Нещодавнє відкрите рандомізоване контрольоване випробування ефективності інгаляційних кортикостероїдів при COVID-19 показало, що раннє введення інгаляційного будесоніду порівняно зі звичайною терапією зменшувало ймовірність потреби у наданні невідкладної медичної допомоги та скорочувало час на одужання у дорослих амбулаторних хворих із легким перебігом COVID-19. Однак даних дослідження недостатньо, і вони не можуть виключити можливість шкоди від застосування інгаляційних кортикостероїдів, таких як будесонід або циклєзонід, в амбулаторних пацієнтів із легкою формою COVID-19, які мають нормальний рівень SpO₂. Тому EMA не рекомендує застосування інгаляційних кортикостероїдів у цій популяції.

Інші засоби. На ранній стадії пандемії широко використовували гідроксихлорохін та хлорохін. Невеликі ранні випробування, в яких оцінювали ефективність гідроксихлорохіну, не продемонстрували клінічних переваг. Наступне велике багатоцентрове дослідження показало, що смертність впродовж 28 днів серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у групі лікування гідроксихлорохіном була навіть вищою, ніж при звичайному догляді (62,9 vs 59,6%). Крім того, комбіноване застосування гідроксихлорохіну та азитроміцину може подовжити інтервал QT, що призводить до зростання ризику раптової смерті й інших несприятливих подій.

Після огляду нових даних випробування RECOVERY також не було виявлено сприятливого впливу лопінавіру/ритонавіру на 28-денну смертність у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 порівняно зі стандартним лікуванням. Було зроблено висновок, що ремдесивір, гідроксихлорохін, лопінавір та інтерферон чинили незначний ефект або взагалі не впливали на летальність від COVID-19, ініціювання вентиляції легень чи тривалість перебування у стаціонарі.

Імуномодуляторна терапія. Інтенсивна гіперзапальна реакція у відповідь на вірусну інфекцію викликала потребу в ліках, здатних

модулювати імунну відповідь, включно з інгібіторами інтерлейкіну (ІЛ)-1 (анакінра) або ІЛ-6 (сарілумаб, ситтуксимаб, тоцилізумаб). Останні випробування цих імуномодуляторних методів лікування показали суперечливі результати. Використання тоцилізумабу часто асоціювалося з поліпшенням результатів і зниженням смертності, тоді як доказів ефективності анакінри, ситтуксимабу чи сарілумабу при COVID-19 на даний час недостатньо.

Нейтралізуюльні моноклональні антитіла. Дані з приводу того, що стійка реплікація SARS-CoV-2 віщує тяжкість перебігу COVID-19, привели до розробки методів терапії з метою запобігання прогресуванню COVID-19 від початку інфікування. У трьох випробуваннях раннє лікування нейтралізуюльними моноклональними антитілами (mAb) REGN-COV2 (комбінацією казіривімабу та імдевімабу) або поєднане застосування бамланівімабу та етесевімабу значно знижували вірусне навантаження SARS-CoV-2 і пов'язані з цим госпіталізацію/смертність порівняно із плацебо в амбулаторних пацієнтів із нещодавно діагностованим COVID-19 без потреби у додатковому кисні. EMA видала умовний дозвіл на застосування, а Управління за контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) ухвалило ці нейтралізуюльні mAb із дозволом на екстрене використання в осіб із COVID-19 легкої та середньої тяжкості у віці від 12 років, які не потребують додаткового кисню і мають високий ризик прогресування захворювання до тяжкого перебігу.

Дана група препаратів має потенціал для застосування як із метою профілактики, так і для лікування інфекції, оскільки блокує вірусне прикріплення та проникнення у клітини людини, нейтралізуючи вірус. Бамланівімаб/етесевімаб та казіривімаб/імдевімаб є рекомбінантними нейтралізуюльними моноклональними антитілами людського IgG1.

Наслідки COVID-19

Значна частка пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, не одужують повністю протягом місяців після виписки з лікарні і продовжують відчувати виснажливі симптоми. Цей стан часто називають тривалим COVID, або післягострим синдромом COVID-19. Він може зберігатися за відсутності вірусу й відрізняється за формою та тяжкістю.

Останні дані показали, що понад 13% інфікованих людей повідомляють про симптоми гострого COVID-19, які зберігаються протягом чотирьох тижнів, 4,5% — восьми тижнів і 2,3% — 12 тижнів. Ці наслідки викликають серйозне занепокоєння, оскільки потенційно впливають на мільйони людей у всьому світі, збільшення витрат на охорону здоров'я та зростання інвалідності.

У межах досліджень із цього питання було запропоновано включити дві категорії для визначення синдрому:

1. Підгострий, або постійний симптоматичний COVID-19, який включає ознаки та симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів, окрім гострої інфекції, пов'язаної з COVID-19.
2. Хронічний, або пост-COVID-19-синдром, який включає ознаки та симптоми, що зберігаються або наявні після 12 тижнів від початку гострого COVID-19 і не асоційовані з альтернативними діагнозами.

Серед найпоширеніших симптомів, про які повідомляли пацієнти, були втома / м'язова слабкість (50-63%), кашель (15%), задишка, зокрема при навантаженні (23-43%), артралгії (27%), біль у грудях (22%), постійне серцебиття / аритмія (5%), втрата пам'яті (34%), тривога/депресія (23%), труднощі з концентрацією уваги (28%) та порушення сну (26-31%). Дані двох великих когортних досліджень показали, що у 14-30% осіб із COVID-19 розвинулися клінічні наслідки, які потребували медичної допомоги або госпіталізації протягом чотирьох місяців після гострої фази захворювання.

Точна причина післягострого COVID-19 наразі невідома, і потрібно докладати значних зусиль, щоб розкрити ці патогенетичні механізми.

Слід зазначити, що між COVID-19 і ССЗ існує двосторонній зв'язок. Пацієнти із ССЗ мають підвищений ризик тяжкого COVID-19 та смерті. З іншого боку, набряк міокарда, фіброз та пов'язані з ним ускладнення спостерігаються у пацієнтів, які одужують після COVID-19. Дані досліджень свідчать про те, що ураження серця наявні приблизно у 80% хворих, та тривале запалення міокарда зберігається у 60% випадків із середнім інтервалом часу 71 день після діагнозу COVID-19, навіть у безсимптомних пацієнтів.

В одному дослідженні 45-денний кумулятивний ризик венозної тромбоемболії після виписки становив 0,2%. В іншій когорті повідомлялося, що показник цього клінічного стану після виписки був 4,8 на 1000 і несуттєво відрізнявся від венозної тромбоемболії, пов'язаної з іншими гострими захворюваннями. Сукупна частота тромбозів (як-то ТЕЛА, внутрішньосерцевий тромб та ішемічний інсульт) протягом 30 днів склала 2,5%. Ризик розвитку тромботичних подій у пост-COVID-19-періоді може корелювати із тривалістю і тяжкістю гіперзапалення. На жаль, брак даних щодо тривалості гіперзапального стану після гострої фази не дозволяє відповісти на запитання, чи необхідна довгострокова тромбoproфілактика.

Незважаючи на масив даних, що з'являються щодня, SARS-CoV-2 залишається інфекцією з невизначеними епідеміологією та патофізіологією процесу захворювання. У міру вивчення хвороби зростає розуміння, що COVID-19 — це макро- та мікросудинна хвороба, і серцево-судинна система виступає однією з мішеней ураження.

Підготувала **Ольга Загора**

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

Системний остеопороз: корекція кальцієвого дисбалансу

У травні 2021 р. відбулася традиційна онлайн-конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини». Висвітлені проблеми є важливими для попередження ранньої інвалідизації та смертності серед хворих, зокрема на остеопороз (ОП). Провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця, ревматології та терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Петрович Борткевич у своїй доповіді зупинився на можливостях своєчасного виявлення кальційдефіцитних станів, таких як ОП і остеопенія, та їх корекції.

ОП — системне метаболічне кальційзалежне захворювання скелета, що характеризується зменшенням кісткової маси та порушенням мікроархітектури кісткової тканини. Кістка є динамічною структурою, що протягом життя підтримує у рівновазі процеси резорбції та остеосинтезу. Коморбідність, зниження споживання кальційвмісних продуктів, літній вік впливають на кальцієвий гомеостаз, змінюючи структуру кісткової тканини, зокрема її міцність.

Чим визначається міцність кістки? По-перше, це кісткова маса, а по-друге — якість кісткової тканини, що залежить від властивостей матриксу: організації колагенових волокон та рівня їх мінералізації. Своєю чергою зниження щільності кісток призводить до підвищення ризику остеопоротичних переломів.

Групи ризику розвитку ОП

Хвороба стосується не лише літніх осіб, але й зумовлена коморбідною патологією і вживанням деяких лікарських засобів. Тому розрізняють:

1. Первинний ОП (70%): постменопаузальний (1-го типу), сеньільний (2-го типу), ювенільний, ідіопатичний.

2. Вторинний ОП (30%): ендокринні причини (гіперкортицизм, гіпогонадізм, гіпертиреоз, гіперпаратиреоз), мальабсорбція (стан після гастректомії), іммобілізація, ятрогенний (глюкокортикоїди, інгібітори протонної помпи, інгібітори ароматази тощо), пов'язаний із захворюваннями: набутими (ревматичні захворювання, хвороба Крона, цукровий діабет, епілепсія) та спадковими (синдром Марфана, Елерса — Данлоса, гомоцистеїнурія, недосконалий остеогенез). Системний ОП — складне багатофакторне захворювання, що характеризується зазвичай повільним безсимптомним прогресуванням до моменту розвитку переломів кісток. У більшості випадків саме вони є першими достовірними ознаками ОП. До того ж має місце виникнення спонтанних нетравматичних (падіння з висоти власного росту) та неадекватних тяжкості травми порушень цілісності кісток.

Переломи хребців, навіть безсимптомні, є основними предикторами майбутніх переломів та передують патологічному каскаду пошкоджень опорно-рухового апарату. При травмі хребців їх ризик зростає у 2,5 рази, стегна — більш ніж у п'ять разів, а для інших локалізацій — у 2-3 рази (Costman et al., 2014). У пацієнтів із переломами як хребців, так і стегна часто розвивається виразний больовий синдром, деформація кістково-рухового апарату, підвищений ризик госпіталізації та ранньої смерті. Такі хворі потребують тривалого догляду сторонніх осіб, причому не завжди можуть надалі відновити самообслуговування. Тому дуже важливо своєчасно діагностувати кальційдефіцитні стани, остеопенію та ОП у пацієнтів груп ризику.

Як контролювати процеси розвитку ОП?

Тож яким чином визначити групи ризику та контролювати процеси виникнення ОП? Як діяти клініцистові у рутинній практиці? Золотий стандарт діагностики ОП — рентгеновська денситометрія, що дозволяє виміряти мінеральну щільність кістки. Альтернативою є візуалізація хребта: обов'язкова хоча б рентгенограма бокової проекції, щоб виявити компресію тіл хребців. Визначення концентрації маркерів остеорезорбції та остеогенезу необхідні як для діагностики остеопорозу, так і для подальшого моніторингу ефективності терапії.

У 2008 р. фахівці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) розробили калькулятор FRAX для виявлення ризику переломів у популяції залежно від регіону проживання. За FRAX можна розрахувати 10-річну ймовірність виникнення основних остеопоротичних переломів:

- проксимального відділу стегна або плеча;
- перелому стегна;
- перелому дистального відділу передпліччя.

Під час анкетування визначають як фактори ризику, так і анамнез. Якщо остеопороз вже діагностований (за даними денситометрії та/або за наявності остеопоротичного перелому), оцінка ризику перелому за допомогою FRAX не обов'язкова.

Однак при остеопенії або неможливості проведення денситометрії у жінок від 40 років і чоловіків ≥50 років саме цей опитувальник допомагає визначити «пори́г» лікування — % ризику перелому, що потребує призначення антиостеопоротичної терапії. Найбільш об'єктивних висновків можна досягти за умови додавання до даних опитувальника результатів денситометрії, а саме показника мінеральної щільності кісткової тканини (Kanis et al., 2015).

Професор зазначив, що більшість патологічних переломів відбувається у пацієнтів не з ОП, а з остеопенією — дефіцитом кісткової маси. Після досягнення піку дозрівання кісткової маси у 25-30 років починаються її фізіологічні втрати, що пришвидшуються у літньому віці, коли знижується дія статевих гормонів (ISCD, 2019). У перші 10 років після настання менопаузи втрачається до третини кісткової маси: переважають механізми резорбції кісткової тканини і зменшується вміст кальцію у кістках. При сеньільному ОП в осіб більш старших вікових груп порушується остеогенез і формується так звана лінива кістка (Holick et al., 2011).

Велику групу становлять вторинні ОП на тлі патологічних станів (ендокринних і ревматичних захворювань, фактора іммобілізації) або ОП, індукований вживанням глюкокортикоїдів (Adler et al., 2016). При ревматичних хворобах ОП може розвиватися внаслідок запального системного процесу, коли резорбція кісткової тканини є невід'ємною частиною автоімунного запального процесу і призводить до дефіциту кальцію. Таким чином, ця проблема стає особливо гострою.

Кальцієвий дисбаланс як основа порушення якості кісткової тканини

До поширених наслідків дефіциту кальцію відносяться: крихкі зуби, руйнування зубів, землистий колір обличчя, нездорові нігті/волосся, слабкість і втома, зокрема м'язова атрофія (саркопенія), біль у спині з/без патологічного перелому, дегенеративні процеси хребта, утворення конкрементів у нирках, ОП тощо.

У рекомендаціях Американської асоціації клінічних ендокринологів (AACE) та Американського ендокринологічного коледжу (ACE) із діагностики та лікування постменопаузального остеопорозу (2020) для корекції кальційдефіцитних станів на перший план винесене забезпечення адекватного приймання кальцію. Як підкреслив доповідач, на жаль, не лише в Україні норма та фактичне споживання кальцію не співпадають. За даними досліджень, у США цей показник нижчий за рекомендовані та становить 600 мг/добу.

Необхідно проводити просвітницьку роботу з населенням, наголошуючи на модифікації способу життя, що включає такі аспекти, як:

- адекватне застосування вітаміну D₃;
- збалансоване харчування;
- щоденні фізичні вправи з навантаженням;
- відмова від куріння;
- обмеження споживання алкоголю;
- попередження падінь.

Обов'язковим є включення до раціону продуктів, що містять кальцій. Однак часто буває так, що аліментарне приймання кальцію не покриває добові потреби організму. Адекватне ж його споживання є фундаментальним аспектом будь-якої програми запобігання або лікування ОП та частиною способу життя для здорових кісток у будь-якому віці. Для всіх дорослих віком від 50 років рекомендоване вживання

кальцію 1200 мг/добу (харчове чи у вигляді добавок за потреби).

Доведено, що застосування добавок кальцію приводить до підвищення мінеральної щільності кістки, на 15% знижує загальний ризик переломів, на 30% — переломів стегна (Weaver et al., 2015). У рекомендаціях AACE/ACE (2020) також йдеться про те, що споживання кальцію більш ніж 1500 мг/день підвищує загальну смертність на 40%, а менш ніж 700 мг/день — значно підвищує кардіоваскулярні ризики.

Методи корекції дефіциту кальцію

Яким препаратом надається перевага сьогодні? Згідно з сучасними настановами, доцільною є комбінація Ca із вітаміном D₃, що показані всім групам пацієнтів. У даному контексті привертає увагу препарат **Азвестів**, що містить 600 мг кальцію (у вигляді 1500 мг кальцію карбонату) та 400 МО вітаміну D₃. Препарат з'явився на фармринку нещодавно, але встиг зарекомендувати себе як доступний та ефективний засіб для корекції дефіциту кальцію. Це комбінований лікарський засіб, що регулює обмін кальцію в організмі: знижує резорбцію і збільшує щільність кісткової тканини, поповнюючи нестачу Ca і вітаміну D₃ в організмі.

Азвестів рекомендовано приймати протягом 1,5 год після їжі. Дозування для дорослих та осіб літнього віку — 1 таблетка двічі на добу вранці й увечері. У разі потреби доцільно розглянути зниження дози за результатами моніторингу рівня кальцію. Профілактичний курс слід повторювати 2-3 рази на рік протягом двох місяців. Якщо у хворих є тяжка остеопенія або ОП, препарат застосовують



О.П. Борткевич

у складі комплексного лікування. До пацієнтів із високим ризиком, що потребують спеціалізованої терапії, належать (Costman et al., 2018):

1. Пацієнти з переломами стегна чи хребта (із клінічними проявами або безсимптомні).

2. Пацієнти з T-score шийки стегна, стегна чи поперекового відділу хребта менш ніж -2,5.

3. Жінки у менопаузі та чоловіки >50 років з остеопенією (T-score від -1,0 до -2,5) у ділянці шийки стегна, стегна чи поперекового відділу хребта.

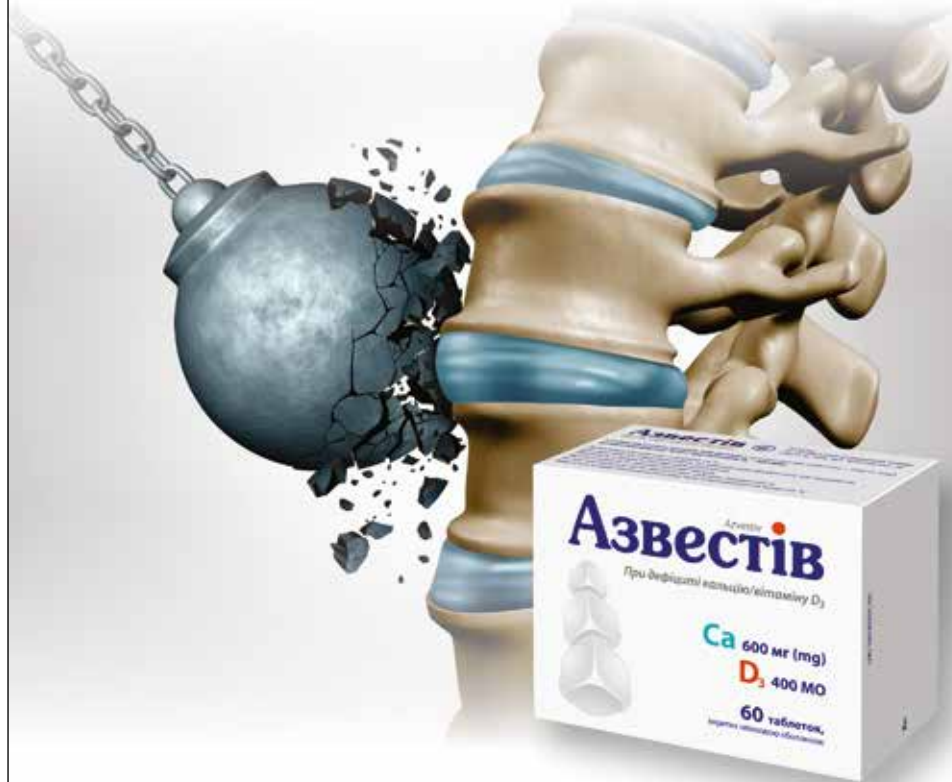
4. Особи з 10-річним ризиком переломів стегна >3% чи перелому, пов'язаного з ОП >20% за оцінкою FRAX.

У перелічених випадках призначають базисну антиостеопротичну терапію відповідно до міжнародних та вітчизняних рекомендацій і протоколів. На тлі лікування необхідно проводити моніторинг динаміки захворювання з метою оцінки ефективності проведеної терапії: визначення щільності кісткової тканини через 1-2 роки, дослідження біохімічних маркерів тощо.

Підготувала **Альона Кочерівець**



ДЛЯ МІЦНОСТІ КІСТОК



Комбінований лікарський засіб, що **регулює обмін кальцію в організмі**
Знижує резорбцію і збільшує щільність кісткової тканини, поповнюючи нестачу Кальцію і Вітаміну D₃ в організмі

Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з інструкцією по застосуванню препарату та проконсультуватися з лікарем.
Регістраційне посвідчення МОЗ України №УА/18148/01/01 від 15.06.2020.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Довідка «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку привертає увагу комплексний препарат кальцію та вітаміну D₃ **Азвестів** виробництва АТ «Київський вітамінний завод».

Препарат виробляється із сировини найвищої якості від європейських постачальників. Процес виробництва відповідає стандартам GMP.

Серед переваг препарату **Азвестів** доцільно відзначити вигідне співвідношення ціни та якості.

Погляд на інтенсивність антитромбоцитарної терапії: сучасні тенденції

На сьогодні питання антитромбоцитарної терапії (АТТ) у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) залишаються вельми актуальними. Основним аспектам АТТ, зокрема ініціації, інтенсивності та тривалості, було присвячено вебінар, що відбувся 2 вересня 2021 р. за підтримки компанії «Санофі».

Подвійна АТТ: альтернативні стратегії та варіанти індивідуального підходу



Голова комітету правління Інституту кардіології Ягеллонського університету, президент Європейської асоціації серцево-судинних втручань Європейського товариства кардіологів (EAPCI ESC), професор Даріуш Дудек (м. Краків, Польща) зауважив, що історія подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) почалася із профілактики тромбозів стентів за використання клопидогрелю та знайшла розвиток

із появою потужніших препаратів. Водночас стратегія ПАТТ є складним питанням, особливо у пацієнтів групи високого ішемічного/геморагічного ризику.

Професор навів результати подвійного сліпого дослідження TWILIGHT, в якому брали участь він та його колеги (Mehran et al., 2019). Метою роботи було вивчення монотерапії тікагрелором та його комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) щодо розвитку клінічно значущої кровотечі (первинна кінцева точка) серед хворих, які мали високий ішемічний або геморагічний ризик та перенесли черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). У ході даного дослідження були отримані переконливі результати, що зменшення інтенсивності ПАТТ у пацієнтів із високим ризиком шляхом переведення через три місяці після ЧКВ на монотерапію асоціювалося з меншою кількістю клінічно значущих кровотеч, ніж при застосуванні тікагрелору з АСК, без зростання ризику смерті, ІМ або інсульту.

Своєю чергою у багатоцентровому відкритому сліпому рандомізованому клінічному випробуванні STOPDAPT-2 (n=3045) порівнювали ПАТТ терміном 1 та 12 місяців після імплантації стенту, покритого кобальт-хромовим еверолімусом (Watanabe et al., 2019). Дослідники прагнули з'ясувати: чи стратегія ПАТТ протягом 1 місяця (клопидогрель + АСК) із продовженням монотерапії клопидогрелем не поступається 12 місяцям ПАТТ зазначеними препаратами щодо частоти несприятливих серцево-судинних (СС) подій та кровотеч.

За отриманими результатами, однорічна сукупна частота комбінованої кінцевої точки, що включала СС-смерть, ІМ, ішемічний або геморагічний інсульт, тромбоз стенту та велику кровотечу, становила:

- 2,4% у групі ПАТТ терміном один місяць;
- 3,7% у групі ПАТТ тривалістю 12 місяців.

Вплив монотерапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів порівняно із ПАТТ на СС-події у 2993 пацієнтів при ЧКВ вивчали у рандомізованому клінічному випробуванні SMART-CHOICE (Hahn et al., 2019). Через 12 місяців серйозні побічні дії з боку серця та мозкового кровообігу було зафіксовано в 42 хворих на монотерапії та у 36 — ПАТТ (2,9 і 2,5% відповідно). Не було значних відмінностей щодо летальних випадків від усіх причин (1,4 vs 1,2%), ІМ (0,8 vs 1,2%) або інсульту (0,8 vs 0,3%) між двома групами відповідно. При цьому частота кровотеч виявилася значно нижчою у групі монотерапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів, ніж ПАТТ (2,0 vs 3,4% відповідно).

За словами пана Даріуша, інколи у клінічній практиці постає таке запитання: «Сучасні стенти рідше викликають тромбоз та є менш травмувальними, тож навіщо потрібна потужна антитромбоцитарна терапія?»

У рекомендаціях ESC щодо ведення пацієнтів із гострими коронарними синдромами (ГКС) без стійкого підйому сегмента ST зазначено, що після імплантації стенту при стратегії ПАТТ припинення застосування АСК доцільно розглянути через 3–6 місяців, враховуючи баланс між ішемічним ризиком та ймовірністю кровотеч (Ia, A) (Collet et al., 2020). Важливо, що у хворих групи надзвичайно високого ризику кровотеч ПАТТ можна використовувати лише протягом одного місяця, високого ризику — до трьох місяців, низького ризику — протягом 6–12 місяців і після цього переходити на монотерапію, яка може тривати понад 12 місяців.

Зниження сили та потужності лікування (деескалація), зокрема перехід із ПАТТ на монотерапію клопидогрелем або призначення монотерапії замість ПАТТ, потребує

постійної перевірки клінічних проявів та моніторингу лабораторних показників.

Відповідно до консенсусного документа, є принцип ескалації — призначення клопидогрелю до прасугрелу або тікагрелору та деескалації, що передбачає застосування прасугрелу до клопидогрелю або тікагрелору до клопидогрелю (Angiolillo et al., 2017). Переключення між пероральними препаратами може бути класифіковане залежно від індексної події, що визначають як:

- гостре (≥ 24 год);
- раннє (1–30 діб);
- пізнє (> 30 діб — 1 рік);
- дуже пізнє (> 1 року).

У дослідженні TRITON Timi-38 було показано переваги прасугрелу над клопидогрелем щодо зниження ішемічних подій, при цьому сильна кровотеча, що спостерігалася при застосуванні прасугрелу, відбувалася переважно під час підтримувальної фази (Antman et al., 2008). Тож варто пам'ятати про ускладнення у вигляді кровотеч не тільки у гострому періоді, але й у більш віддалені терміни.

За даними випробування PLATO, застосування потужних препаратів протягом 30 днів пов'язане з вищим ризиком порівняно із клопидогрелем (Becker et al., 2011). Вочевидь, у ранній фазі переважають ішемічні ризики, що потребує призначення агресивної терапії, тоді як надалі слід використовувати ліки з нижчим профілем ризику, що є безпечнішими з точки зору ймовірності кровотеч.

Також не варто нехтувати соціально-економічними факторами, через які пацієнти переходять з потужнішої та, відповідно, більш дорогавартісної терапії, на доступнішу, тобто дешевшу (Zettler et al., 2017).

При деескалації ПАТТ із плином часу (протягом років) спостерігається тенденція щодо зменшення ймовірності кровотеч. У рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні TROPICAL-ACS вивчали керовану деескалацію антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ГКС, які перенесли ЧКВ (Sibbing et al., 2017). У разі застосування стратегії деескалації (1 тиждень прасугрелу, потім 1 тиждень клопидогрелю та підтримувальне лікування клопидогрелем або прасугрелем із 14-го дня після виписки з лікарні) клінічні наслідки були набагато сприятливішими, ніж у контрольній групі (стандартна терапія прасугрелем протягом 12 місяців).

Через один рік після рандомізації було відзначено числу клінічну користь щодо первинної кінцевої точки, як-от СС-смерть, ІМ, інсульт або кровотеча ≥ 2 -го ступеня відповідно до критеріїв BARC. Незважаючи на ранню деескалацію, у пацієнтів не спостерігалось зростання сукупного ризику СС-смерті, ІМ або інсульту порівняно з контрольною групою (32 та 42 хворих відповідно). На тлі деескалації було 64 випадки кровотечі BARC ≥ 2 vs 79 у контрольній групі. Керована деескалація антитромбоцитарної терапії не поступалася стандартному лікуванню прасугрелем через один рік після ЧКВ із точки зору чистої клінічної користі. Отже, ранню деескалацію антитромбоцитарної терапії можна розглядати як альтернативний підхід у пацієнтів із ГКС та ЧКВ.

Відповідно до європейських рекомендацій, деескалацією можна керувати шляхом використання оцінки функції тромбоцитів (IIB, B) (ESC, 2018) або генотипування (IIB, A) (ESC, 2020).

Загалом деескалація ПАТТ показана пацієнтам з анемією, клінічно значущим ризиком кровотеч, пов'язаним із використанням потужних інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів, побічними ефектами на тлі лікування прасугрелем та тікагрелором, за початку фібриляції передсердь (ФП) при застосуванні потужних засобів ПАТТ, а також із низьким рівнем доходів.

На сьогодні існує два підходи щодо деескалації ПАТТ (Claassens, Sibbing, 2020):

- «превентивна» деескалація до появи несприятливих наслідків;
- зміна терапії після виникнення несприятливих подій (зокрема, кровотеч).

У разі використання прасугрелу та інших антитромбоцитарних препаратів при ГКС завжди слід пам'ятати, що така стратегія може бути асоційована з вищим ризиком кровотечі. Своєю чергою метааналіз 15 рандомізованих

досліджень (73 402 пацієнти, 55% з яких рандомізовано до групи тікагрелору) продемонстрував, що тактика лікування осіб з ішемічною хворобою серця на основі тікагрелору пов'язана зі значним збільшенням серйозних кровотеч, особливо внутрішньочерепних крововиливів, порівняно з такою, що базується на традиційних антиагрегантах. Водночас при застосуванні тікагрелору спостерігалось значне зниження частоти повторних ІМ (Verdoia et al., 2021).

Таким чином, як засвідчив доповідач, стратегія деескалації ПАТТ є звичайною практикою у пацієнтів після ГКС та ЧКВ.

Під час вибору препаратів для ПАТТ варто зважати на високий ризик кровотеч, побічні ефекти тікагрелору та прасугрелу, а також соціально-економічні аспекти. ПАТТ (керовану чи некеровану) розглядають як потенційний режим лікування, особливо для осіб із ГКС, в яких не можна застосовувати потужні антиагреганти.

Дуже рання деескалація ПАТТ може бути безпечнішою за умов використання керованого підходу (чим довший період від ЧКВ, тим менша потреба у деескалації).

Щодо впливу АСК та клопидогрелю після ЧКВ або черезшкірної ангіопластики, ефективність і безпеку монотерапії (24 місяці) зазначеними препаратами вивчали у проспективному рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні HOST-EXAM (Koo et al., 2021). Через дев'ять місяців спостереження клопидогрель продемонстрував належний захист від тромботичних подій на тлі зменшення кровотеч та навіть ризику їх виникнення. Загалом у пацієнтів, які не мали несприятливих проявів під час ПАТТ протягом 6–18 місяців після ЧКВ з елютинг-стентом (DES), монотерапія клопидогрелем значно зменшувала ймовірність смерті від усіх причин, нефатального ІМ, інсульту, повторної госпіталізації через ГКС та кровотечу BARC ≥ 3 . У хворих, які потребували невизначеної монотерапії антиагрегантами після ЧКВ, клопидогрель перевершував АСК у запобіганні розвитку небажаних клінічних явищ.

Отже, монотерапія клопидогрелем може бути стратегією вибору в багатьох клінічних ситуаціях.

Складні питання ПАТТ: пошук шляхів розв'язання



Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології, професор кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д. мед. н. Андрій Володимирович Ягеньський зазначив, що важливість ПАТТ не викликає сумнівів. При цьому існують питання, які поки що не мають однозначних шляхів розв'язання, але багато з них вирішуються шляхом оцінки балансу ішемічних та геморагічних ризиків.

Спікер розвинув цю тему на прикладі клінічних випадків.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка М., 65 років, має ІМ із підвищенням сегмента ST (STEMI), 2 год після початку болювого синдрому.

Анамнез. Ревматоїдний артрит, застосовувала метилпреднізолон 4 мг/добу, періодично диклофенак (3–4 рази/тиждень). Ішемічний інсульт три роки тому, правобічна геміплегія.

На момент огляду. Артеріальний тиск (АТ) — 110/76 мм рт. ст., частота серцевих скорочень — 86 уд./хв, ритм синусовий, Killip I. Електрокардіограма: STEMI нижньої локалізації, ритм синусовий.

Терапевтичні заходи. Бригадою екстреної медичної допомоги було введено навантажувальну дозу клопидогрелю 300 мг, АСК 300 мг, морфін.

Яку тактику антитромбоцитарної терапії обрати?

Постає два нагальних запитання: який інгібітор P2Y₁₂-рецепторів обрати — тікагрелор у дозі 180 мг, прасугрел по 60 мг або додаткову дозу клопидогрелю 300 мг, та коли саме призначити — перед коронарографією чи стентуванням?

Відповідно до рекомендацій (ESC, 2018) для пацієнтів зі STEMI щодо перитерапії та постпроцедурної терапії при ЧКВ, необхідно застосовувати потужний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (прасугрел чи тікагрелор), а якщо вони недоступні чи протипоказані — клопидогрель до ЧКВ (у крайньому випадку — під час нього) та продовжувати приймати протягом 12 місяців за відсутності протипоказань, як-то високий ризик кровотечі (I, A).

При NSTEMI останні рекомендації є подібними (ESC, 2020). Однак слід звернути увагу на те, що пацієнтці М. прасугрел не показаний, оскільки його використовують лише у випадках, коли людина раніше не отримувала інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (натомість тікагрелор застосовувати можна).

Тактика антитромбоцитарної терапії при ЧКВ полягає у призначенні:

- АСК, прасугрелу та тікагрелору за низького ризику кровотечі;
- АСК + клопідогрель за високого ризику кровотечі.

При цьому принциповим аспектом вибору тактики лікування є власне ймовірність кровотеч (ESC/EACTS, 2018).

Для осіб із ГКС без підйому сегмента ST тривалість ПАТТ тікагрелором зменшується до одного місяця, після чого рекомендовано застосовувати тільки клопідогрель (ESC, 2020).

Загалом принципової різниці щодо призначення ПАТТ пацієнтам зі STEMI та NSTEMI не повинно бути. Хоча рекомендації на даний час дещо відрізняються, нові настанови з лікування STEMI, ймовірно, будуть подібними до таких щодо NSTEMI 2020 р. з огляду на тактику антитромбоцитарної терапії.

Проте вже зараз варто розглядати скорочення терміну антитромбоцитарної терапії при високому ризику кровотеч. Основна причина полягає в тому, що цей ризик суттєво впливає як на загальну, так і СС-смертність, яка через 24 місяців після виписки сягає 13 та 5,1% відповідно.

Для оцінки ризику кровотеч у пацієнтів після ЧКВ та ГКС існує декілька шкал (CRUSADE, PARIS MB, PRECISE-DAPT, DAPT SCORE, BLEEMACS, ARC HBR), які мають свої переваги та недоліки, натомість у реальній практиці їх не завжди встигають використовувати через брак часу. Саме тому оптимальними є ті, що мають не дуже велику кількість параметрів, які потрібно враховувати.

Зокрема, шкала PRECISE-DAPT дозволяє оцінити ризик кровотеч на підставі значень гемоглобіну, лейкоцитів (спрощений варіант зазначеного інструмента їх не враховує), віку пацієнта, кліренсу креатиніну та попередніх кровотеч. Сума >25 балів свідчить на користь короткотривалої ПАТТ, тоді як <25 балів дозволяє розглянути можливість використання стандартної/тривалої ПАТТ (Costa et al., 2020).

Натомість шкала Консорціуму академічних досліджень щодо високого ризику кровотеч (ARC-HBR) має набагато більше змінних, згрупованих за такими критеріями, як (Urban et al., 2019):

1. Великі — довготривале використання оральних антикоагулянтів, тяжка або термінальна хронічна хвороба нирок, тромбocyтопенія, цироз печінки з портальною гіпертензією, активна злоякісна пухлина тощо.
2. Малі — вік ≥75 років, хронічна хвороба нирок середньої тяжкості, спонтанні кровотечі, що потребували госпіталізації, низький рівень гемоглобіну, ішемічний інсульт в анамнезі, хронічне застосування нестероїдних протизапальних препаратів або стероїдів.

Ризик кровотечі вважається високим за наявності одного великого або двох малих критеріїв.

Отже, за словами спікера, додаткові лабораторні обстеження дозволять точніше визначити ризик для пацієнтки М., але якщо одразу проводити стентування, обов'язково слід оцінити хоча б клінічні чинники. Оскільки жінка хронічно використовує нестероїдні протизапальні засоби та має ішемічний інсульт в анамнезі (тобто наявні два критерії за шкалою ARC-HBR), ризик кровотеч є високим, відповідно, необхідно зробити вибір на користь клопідогрелю.

Призначення потужних антитромбоцитарних препаратів до ангіографії має логічні підстави, тому що чим раніше призначити препарат, тим швидше він діятиме. Отже, раннє призначення ПАТТ теоретично може зменшити ймовірність тромботичних ускладнень і покращити прогноз пацієнта.

На жаль, цю тезу не було повністю підтверджено у класичному міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ATLANTIC за участю 1862 пацієнтів зі STEMI тривалістю менш як 6 год, в якому порівнювали догоспітальне (в машині швидкої допомоги) і стаціонарне (в лабораторії катетеризації) лікування тікагрелором (Montalescot et al., 2014). Кількість серйозних несприятливих СС-подій істотно не розрізнялася, а частота великих кровотеч була низькою і практично однаковою в обох групах. Було зроблено висновок, що догоспітальне введення тікагрелору пацієнтам із гострим STEMI виявилося безпечним, але не поліпшило коронарну реперфузію до ЧКВ. Натомість частота явного тромбозу стенту була нижчою у догоспітальній, ніж госпітальній групі (0 vs 0,8% у перші 24 год та 0,2 vs 1,2% через 30 днів відповідно).

Загалом в останній настанові щодо ведення пацієнтів із NSTEMI не рекомендоване застосування стандартної попередньої терапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів (ESC, 2020). Попереднє лікування можна розглядати у хворих на ГКС без елевачії сегмента ST, що не мають високого ризику кровотеч та для яких не заплановано ранньої інвазивної стратегії (IIb, C). Також не слід призначати попередню стандартну терапію інгібітором P2Y₁₂-рецепторів пацієнтам із невідомою анатомією коронарних судин, для яких планується раннє інвазивне лікування (III, A).

Отже, пацієнтці М. доцільно призначити клопідогрель у дозі 300 мг перед проведенням коронарографії. Жінці було виконане стентування правої коронарної артерії — 1 DES, без ускладнень. Ішемічний ризик оцінений як невисокий.

Таким чином, ініціація ПАТТ і вибір препарату мають базуватися на оцінці геморагічного та ішемічного ризику, а також коронарній анатомії (як-то багатосудинні, біфуркаційні, протяжні ураження). При цьому в пацієнтів із високим геморагічним та невисоким ішемічним ризиком варіантом початкової терапії інгібітором P2Y₁₂-рецепторів може бути клопідогрель.

Якою має бути тривалість ПАТТ?

Серед 14 963 пацієнтів із восьми рандомізованих досліджень 3118 проходили складне (комплексне) ЧКВ (≥3 стентів та/або ≥3 лікованих уражень, біфуркаційні стенти, довжина стентів — 60 мм, стентування хронічної оклюзії) та мали вищий рівень ішемічних подій, але не кровотеч (Costa et al., 2019). Довгострокова ПАТТ у хворих без значної ймовірності кровотеч зменшувала ішемічні ускладнення, але не серед осіб із високим геморагічним ризиком, незалежно від складних особливостей ЧКВ. Ризик кровотечі відповідно до шкали тромболізу при ІМ збільшився за тривалого проведення ПАТТ (12-24 місяці) лише у пацієнтів із високим ризиком кровотеч і не залежав від складності ЧКВ. При простому стентуванні у хворих як із високим, так і невисоким ішемічним ризиком, що мають ≥25 балів за шкалою PRECISE DAPT, перевагу слід віддавати нетривалій ПАТТ (3-6 місяців).

Отже, пацієнти після складного ЧКВ мали більшу ймовірність розвитку ішемічних подій. Однак вони отримали користь від тривалої ПАТТ лише за відсутності ознак високого геморагічного ризику.

Таким чином, за наявності високого або дуже високого ризику кровотеч при незначній ймовірності розвитку ішемічних ускладнень пацієнтці М. було призначено 75 мг клопідогрелю + 75 мг АСК протягом шести місяців, після чого переведено на монотерапію клопідогрелем у дозі 75 мг. Також хвору було направлено на консультацію до ревматолога для отримання призначень щодо лікування ревматоїдного артриту та корекції факторів ризику.

Клінічний випадок 2

Пацієнт К., 70 років. ФП, два епізоди протягом найближчих 10 днів, останній припинений аміодароном.

В анамнезі артеріальна гіпертензія 10 років, цукровий діабет 2-го типу шість років.

STEMI два місяці тому, стентування ПМША, 1 стент DES. Отримувє АСК у дозі 75 мг, тікагрелор по 90 мг двічі на добу, статини, бета-блокатори, іАПФ.

Лікування ГКС та ФП

У разі високого ішемічного ризику стратегія ведення пацієнтів із ГКС та ФП передбачає застосування потрібної терапії. До того ж у хворого на ГКС згодом зменшується потреба в АСК, тож чим нижчий ішемічний ризик, тим раніше відмінюють АСК.

Пацієнт К. потребує призначення прямих пероральних антикоагулянтів, при цьому, відповідно до рекомендацій для осіб із ФП та ГКС після ЧКВ, ПАТТ бажано проводити клопідогрелем протягом 12 місяців (I, B).

Отже, хворого було переведено на терапію прямими пероральними антикоагулянтами та клопідогрелем у дозі 75 мг.

Клінічний випадок 3

Пацієнт Н., 64 роки. NSTEMI трапився 45 днів тому, стентування ПМША, 1 стент DES.

Приймав 75 мг тікагрелору + 75 мг АСК.

Поступив зі шлунковою кровотечею, зниження гемоглобіну на 25 г/л, гемодинаміка стабільна. При гастроскопії — виразка шлунка. Кровотечу зупинено. Гемостаз стабільний.

Приймання АСК та тікагрелору припинене. Призначено інгібітор протонної помпи в/в.

Чи потрібно відновлювати антитромбоцитарну терапію?

Якщо у пацієнта є помірна кровотеча, доцільно розглянути припинення ПАТТ із переходом на монотерапію, бажано інгібітором P2Y₁₂-рецепторів, особливо при верхніх шлунково-кишкових кровотечах. Слід відновити ПАТТ, шойно буде безпечно, при цьому варто розглянути зменшення тривалості ПАТТ або перехід на менш потужний інгібітор P2Y₁₂-рецепторів (клопідогрель), особливо у разі повторної кровотечі (ESC, 2017).

Для попередження геморагічних ускладнень ПАТТ необхідно враховувати баланс тромботичного/геморагічного ризиків з акцентом на геморагічні.

За високого ризику кровотеч доцільними є застосування клопідогрелю як інгібітора P2Y₁₂-рецепторів із нижчим геморагічним ризиком, коротший термін ПАТТ та модифікація факторів ризику, як-от досягнення цільових рівнів АТ, корекція супутньої терапії, призначення інгібіторів протонної помпи для більшості пацієнтів (ESC, 2020).

Підсумки

1. ПАТТ є основою лікування осіб із ГКС після реваскуляризації.

2. Визначальними моментами вибору лікарського засобу при ініціації ПАТТ є ефективність препарату та ризик кровотеч.

3. Пацієнти із ГКС та підвищеною ймовірністю кровотеч мають отримувати ПАТТ, що включає АСК та клопідогрель, тривалість якої залежить від балансу ішемічних і геморагічних ризиків.

Сесія запитань та відповідей

? **Які рекомендації та реалії щодо попередньої терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів? При ініціації лікування інгібітором P2Y₁₂-рецепторів у пацієнта з високим ризиком кровотеч доцільно призначати одразу клопідогрель або спершу тікагрелор із подальшим переходом на клопідогрель?**

Д. Дудек: Насамперед лікар має розібратися з ризиком виникнення кровотечі у хворого. Щойно стент встановлений, одразу слід призначити ПАТТ і тільки після цього оцінювати геморагічний ризик. Якщо клініцист вважає, що препарат занадто потужний для пацієнта — можна одразу ініціювати терапію клопідогрелем.

Щодо осіб зі STEMI, то вони потребують попередньої терапії перед коронарографією. У Польщі пацієнтам з ІМ без елевачії сегмента ST зазвичай не призначають попереднього лікування, оскільки спершу важливо дізнатися анатомію коронарних судин до початку терапії. Більшість коронарних хірургів не вважають за доцільне застосовувати попереднє лікування в усіх хворих без винятку, оскільки інколи діагноз встановлений неналежним чином. Зокрема, це може бути аневризма аорти, через яку має місце елевачія сегмента ST, або ж стеноз аорти, особливо в осіб похилого віку. Тому коли необхідна операція на серці, польські фахівці використовують підхід, що базується на оцінці ризику (зокрема, наявності кровотеч в анамнезі).

? **Якщо при госпіталізації пацієнта із NSTEMI через 24 год планується проводити втручання, чи має він чекати на оцінку анатомії та не отримувати ПАТТ, а лише АСК?**

Д. Дудек: Варто зважати на те, що у деяких країнах ускладнений доступ до коронарографії. Тож у разі очікування на коронарографію 2-3 дні, на мою думку, в пацієнта слід застосувати монотерапію. Але доцільніше покращити логістику, і тоді подібних питань не виникатиме.

? **Яким є відсоток пацієнтів у клінічній практиці, котрим на початку призначали тікагрелор, а потім переводили на клопідогрель?**

Д. Дудек: У моїй практиці цей показник становить від 15 до 30%, але насправді він залежить від категорій пацієнтів. Якщо по допомогу звертаються молодші хворі, які мають вищий ризик ішемічних подій і меншу кількість супутніх станів, їх можна залишити на ПАТТ тікагрелором та АСК. Натомість, якщо очікується або вже є значна ймовірність кровотеч, слід розглянути перехід із тікагрелору на клопідогрель. Якщо стент невеликий, то ризик є нижчим, а якщо довгий — ризик кровотеч вищий. Тобто існує багато факторів, на які слід зважати: вік, супутні хвороби, ризик ФП, а також тип стенту/втручання. Не слід забувати і про економічні аспекти лікування — не всі пацієнти можуть дозволити собі терапію тікагрелором.

? **Яким чином лікар-кардіолог оцінює проведене стентування після виписки зі стаціонара? Як у Польщі відбувається комунікація між інтервенційним кардіологом та кардіологом, що приймає рішення про деескалацію ПАТТ?**

Д. Дудек: Повністю налагодженого механізму не існує, але є спеціальні плани. Зазвичай у виписці зазначено час, коли пацієнт має зателефонувати або відвідати лікаря щодо можливого корегування рекомендацій. При цьому система електронних карток дозволяє за лічені хвилини отримати доступ до коронарографії або даних стентування хворого, що було зроблено навіть кілька років тому.

? **Чи може кардіолог поліклініки самостійно приймати рішення про переведення пацієнта з тікагрелору на клопідогрель?**

А. Ягєнський: На мою думку — так, але він має порадитися з кардіологами відділення, де проводили стентування.

Підготувала **Олександра Демецька**



Діагностика й лікування гострої та хронічної серцевої недостатності: нові європейські рекомендації

Серцева недостатність (СН) – це захворювання, за якого відбувається зниження працездатності серця та його можливості забезпечувати повноцінне кровопостачання організму. У 2021 р. Європейське товариство кардіологів (ESC) із залученням Асоціації серцевої недостатності (HFA) розробило настанову щодо діагностики й лікування гострої та хронічної СН. Автори проаналізували й узагальнили наявні дані, щоб полегшити клініцистам вибір оптимальної стратегії ведення таких хворих на індивідуальному рівні. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа.

Визначення й особливості СН

СН – це клінічний синдром, за якого виникають такі симптоми, як, наприклад, задишка, набряк гомілок чи слабкість, що можуть супроводжуватися підвищеним тиском у яремній вені, хрипами у легенях, периферичними набряками тощо. Це відбувається через структурні/функціональні аномалії серця, що призводить до зростання внутрішньосерцевого тиску, неадекватного серцевого викиду в спокої чи під час фізичних навантажень. Найчастіше СН виникає через дисфункцію міокарда: систолічну, діастолічну або обидві. Патологія клапанів, перикарду й ендокарду, порушення серцевого ритму та провідності також можуть спричинити розвиток СН.

Відповідно до фенотипів, СН класифікують на основі вимірювання фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ):

- СНзнФВ: ФВ ЛШ $\leq 40\%$, тобто значне зниження систолічної функції ЛШ;
- СНпзФВ – ФВ ЛШ від 41 до 49%, тобто помірне зниження систолічної функції ЛШ;
- СНзбФВ – ФВ ЛШ $\geq 50\%$ і наявність ознак структурних/функціональних серцевих аномалій та/або підвищеного вмісту натрій-уретичних пептидів.

СН також може розвиватися як наслідок дисфункції правого шлуночка (ПШ). Основною причиною хронічної недостатності ПШ є легенева гіпертензія, спричинена порушенням функції ЛШ, рідше – аритмогенна кардіоміопатія ПШ, клапанна хвороба серця (Arrigo et al., 2019).

За формами СН поділяється на хронічну (ХСН) та гостру (ГСН). В осіб із ХСН симптоми проявляються поступово, у разі їх раптового або, навпаки, повільного погіршення СН є декомпенсованою. Симптоматичну тяжкість СН відповідно до функціонального класу (ФК) визначають із використанням категорій Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA).

Епідеміологія та прогноз СН

Поширеність СН в Європі становить 1-2% у дорослій популяції (Conrad et al., 2018; Virani et al., 2020). З віком цей показник зростає: він складає приблизно 1% в осіб <55 років та $>10\%$ у віці 70 років і старше. Орієнтовно $>50\%$ хворих на СН – жінки (van Riet et al., 2016; Bibbins-Domingo et al., 2009).

Етіологія СН змінюється залежно від географічного розташування. Приміром, у країнах Західної Європи і розвинених країнах основними факторами ризику розвитку СН є ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія (АГ) (GBD, 2017). Що стосується ішемічної етіології, СНпзФВ схожа на СНзнФВ, із вищою частотою ІХС як чинника, що лежить в їх основі, порівняно з СНзбФВ (Koh et al., 2017; Vedin et al., 2017).

Прогноз для пацієнтів із СН залишається поганим, а якість життя помітно знижується. За даними аналізу когорт досліджень Framingham Heart Study та Cardiovascular Health Study, рівень смертності становить 67% протягом п'яти років після встановлення діагнозу (Tsao et al., 2018). Жінки мають кращу виживаність, ніж чоловіки, незважаючи на те, що отримують менше лікування, яке базується на наукових доказах (Motiejunaite et al., 2020). Загальний прогноз ліпший при СНпзФВ порівняно із СНзнФВ (Chioncel et al., 2017).

Загалом вважається, що СНзбФВ асоційована із ліпшою виживаністю, ніж СНзнФВ. За результатами великого метааналізу MAGGIC, скорегований ризик смертності серед пацієнтів із СНзбФВ є значно нижчим, ніж із СНзнФВ (Roscock et al., 2013).

Після встановлення діагнозу хворі на СН потрапляють до лікарні в середньому раз на рік

(Barasa et al., 2014). Ризик госпіталізації через СН у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) у 1,5 рази вищий порівняно з такими без ЦД. Фібриляція передсердь (ФП), більші індекс маси тіла (ІМТ) та глікований гемоглобін, а також низька розрахункова швидкість клубочкової фільтрації є потужними предикторами госпіталізації з приводу СН (Mosterd, Hoes, 2007). У зв'язку зі зростанням та старінням популяції, суттєвою поширеністю супутніх захворювань очікується, що абсолютна кількість госпіталізацій через СН у майбутньому значно збільшиться, можливо, на 50% протягом наступних 25 років (Savarese, Lund, 2017).

Діагностика ХСН

Для встановлення діагнозу ХСН мають бути наявні симптоми та/або ознаки СН і об'єктивні дані щодо серцевої дисфункції. Однак самих лише симптомів чи ознак недостатньо для підтвердження діагнозу (Mant et al., 2009; Kelder et al., 2011). Діагноз ХСН є більш імовірним у пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, АГ, ІХС, ЦД, зловживанням алкоголем, хронічною хворобою нирок (ХХН), проведенням кардіотоксичної хіміотерапії, а також в осіб із сімейним анамнезом ХХН або раптової смерті.

Для оцінки пацієнтів із підозрою на ХСН рекомендовано провести такі діагностичні тестування:

1. Визначення рівня натрійуретичного пептиду типу В (BNP) та N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону В-типу (NT-proBNP) (I, B).
2. Електрокардіограма (ЕКГ) у 12 відведеннях (I, C).
3. Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) (I, C).
4. Рентгенографія грудної клітки (I, C).

Окрім того, необхідно виконати планові аналізи крові на наявність супутніх захворювань, включно із загальним аналізом крові, визначенням рівня сечовини, електролітів, глюкози натще, глікованого гемоглобіну, ліпідів та оцінкою функції щитовидної залози (I, C). Оцінка показника насичення трансферину залізом та вмісту феритину також важлива (I, C).

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця рекомендована для оцінки структури та функції міокарда у пацієнтів із поганими акустичними вікнами на ЕхоКГ (I, C). На додаток, ця методика є доцільною для характеризувати тканини міокарда при підозрі на інфільтративне новоутворення, хворобу Фабрі, запальне захворювання (міокардит), ізольовану некомпактність ЛШ, саркоїдоз, перевантаження залізом / гемохроматоз тощо (I, C).

Інвазивну коронарографію проводять в осіб зі стенокардією незважаючи на фармакологічну терапію або симптоматичні шлуночкові аритмії (I, B). Серцево-легеневий тест із фізичним навантаженням рекомендований як частина оцінки за необхідності виконання трансплантації серця та/або механічної підтримки кровообігу (МПК) (I, C). Катетеризація правих відділів серця доцільна для хворих на тяжку СН, які проходять обстеження щодо потреби у трансплантації серця або МПК (I, C).

Профілактика та аспекти ведення хворих на ХСН

При веденні осіб із СН, окрім оптимізації фармакологічної та апаратної терапії, слід також приділяти належну увагу якості надання медичної допомоги. Нагальною є потреба у досвідчених лікарях-кардіологах, фахівцях із СН, медсестрах тощо, а також впровадження

навчальних програм для них (McDonagh et al., 2014; Riley et al., 2016).

Лікування АГ слід проводити для профілактики або відстрочення розвитку СН, а також для запобігання госпіталізації з приводу СН (I, A). Також із цією ж метою рекомендована статинотерапія у пацієнтів із СН та високим ризиком серцево-судинних (СС) або інших захворювань (I, A). Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2) канагліфлозин, дапагліфлозин, емплагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин слід призначати хворим на ЦД зі значною імовірністю кардіоваскулярних або інших хвороб для запобігання госпіталізації через СН (I, A).

Роль мультидисциплінарної команди при веденні пацієнтів із СН є важливою (McDonagh et al., 2011). Для зниження ризику госпіталізації та смерті від СН рекомендовано включати осіб із СН у багатопрофільну програму лікування СН, а також радити їм застосування стратегій самоконтролю (I, A). Окрім того, необхідно проводити консультування хворих щодо негативного впливу малорухливого способу життя, ожиріння, тютюнокуріння та зловживання алкоголем для профілактики або відстрочення розвитку СН (I, C). Усім пацієнтам з метою поліпшення якості життя та зменшення госпіталізації через СН рекомендовані фізичні навантаження залежно від індивідуальних характеристик (I, A).

Лікування СНзнФВ

Фармакологічне лікування є наріжним каменем ведення осіб із СНзнФВ, та його слід впроваджувати до розгляду апаратної терапії, а також разом із немедикаментозними втручаннями. Серед основних цілей лікування пацієнтів із СНзнФВ варто відзначити (Gheorghiade et al., 2013; Anker et al., 2016):

- зниження смертності;
- запобігання повторним госпіталізаціям через погіршення СН;
- поліпшення клінічного статусу, функціональної спроможності та якості життя хворих.

Стратегію ведення пацієнтів із СНзнФВ представлено на рисунку 1.

Для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті пацієнтам із СНзнФВ рекомендовано застосовувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), дапагліфлозин або емплагліфлозин (I, A). Бета-блокатори слід призначати хворим на стабільну СНзнФВ із цією ж метою (I, A).

Сакубітріл/валсартан можна використовувати як заміну іАПФ у пацієнтів із СНзнФВ для для зниження ризику госпіталізації та летальних випадків від СН (I, B). Діуретики рекомендовані пацієнтам із СНзнФВ з ознаками та/або симптомами застійних явищ для полегшення симптомів СН, підвищення толерантності до фізичних навантажень та зменшення госпіталізацій із приводу СН (I, C).

Застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) рекомендоване для зниження ризику госпіталізацій через СН та смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із симптоматичною СНзнФВ, які не переносять іАПФ або інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (АРНІ); при цьому хворі також мають отримувати β-блокатори та АМР (I, B). Додавання БРА (або прямого інгібітора реніну) до комбінації іАПФ і АМР не рекомендоване, оскільки збільшується ймовірність ниркової дисфункції та гіперкаліємії (III, C).

Значна частка летальних випадків серед пацієнтів із СН, особливо із більш легкими симптомами, настає раптово. Багато з них зумовлені електричними порушеннями, як-то шлуночкові аритмії, брадикардія та асистолія. Імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) є ефективною для корекції потенційно фатальних шлуночкових аритмій, а також запобігає розвитку брадикардії (McMurray et al., 2014; Shen et al., 2017).

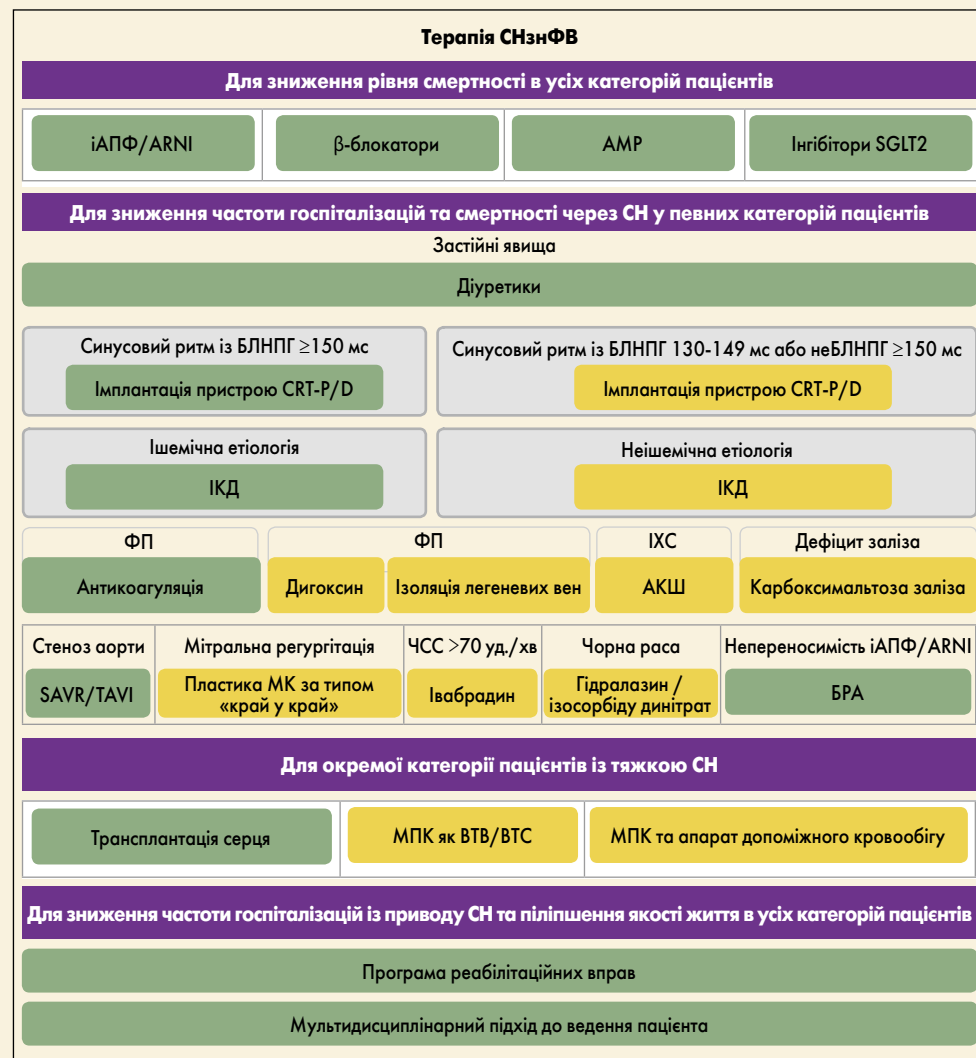


Рис. 1. Стратегія ведення пацієнтів із СНзнФВ

Примітки: БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса, АКШ – аортокоронарне шунтування, SAVR/TAVI – транскатетерна імплантація / протезування аортального клапана, МК – мітральний клапан, МПК – механічна підтримка кровообігу, ВТВ – міст до трансплантації серця, ВТС – міст до вибору.

Використання ІКД доцільне для зниження ризику раптової смерті та летальності від усіх причин у пацієнтів із СНзнФВ, які одужали від шлуночкової аритмії, що спричинила гемодинамічну нестабільність; також очікується, що виживаність у таких хворих становитиме >1 рік за хорошого функціонального статусу та відсутності зворотних причин, або ж якщо шлуночкова аритмія не розвинулася протягом <48 год після ІМ (*I, A*). На додаток, ІКД рекомендовано з метою зниження ризику раптової смерті та летальних випадків із будь-яких причин в осіб із симптоматичною СН II-III ФК за NYHA із шемічної етіології (якщо вони не мали ІМ за попередні 40 днів), а також із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ незважаючи на оптимальну фармакотерапію упродовж більш ніж трьох місяців; також очікується, що виживаність хворих становитиме значно більше ніж 1 рік при сприятливому функціональному статусі (*I, A*).

ІКД не рекомендовано протягом 40 днів після ІМ, оскільки дана процедура в цей час не покращує прогноз (*III, C*). Окрім того, ІКД не слід проводити у пацієнтів із СН IV ФК за NYHA та виразними симптомами, що не піддаються медикаментозному лікуванню, за винятком випадків, коли вони є кандидатами на встановлення пристрою для підтримання шлуночків, виконання серцевої ресинхронізаційної терапії (CRT) з імплантацією пристрою (CRT-P/D) або трансплантації серця (*I, A*).

У належним чином відібраних пацієнтів CRT знижує захворюваність та смертність, покращує роботу серця та якість життя (Cleland et al., 2013; Sohaib et al., 2015). CRT рекомендовано для хворих на симптоматичну СН із синусовим ритмом, тривалістю комплексу QRS ≥ 150 мс та його морфологією за типом блокади лівої ніжки пучка Гіса, ФВ ЛШ $\leq 35\%$, незважаючи на оптимальну фармакотерапію, з метою зменшення симптомів, а також захворюваності та смертності (*I, A*).

Пацієнтам із СНзнФВ, незалежно від ФК за NYHA або ширини комплексу QRS, які мають показання для шлуночкової стимуляції при атріовентрикулярній (AB) блокаді високого ступеня, слід проводити CRT замість стимуляції ПШ для зниження рівня захворюваності; до цієї когорти також входять особи із ФП (*I, A*). CRT не рекомендовано хворим із тривалістю комплексу QRS <130 мс, які не мають показань для стимуляції через АВ-блокаду високого ступеня (*I, A*).

Лікування СНзФВ та СНзФВ

На СНзФВ частіше страждають чоловіки, зокрема молодшого віку, які з високою ймовірністю мають коморбідну ІХС (50-60%) і рідше — ФП та інші захворювання (Vedin et al., 2017; Karoor et al., 2016). Щодо СНзФВ, пацієнти із даною недугою зазвичай старшого віку, і на неї частіше хворіють жінки. Також у них поширенішими є ФП, ХХН та супутні патології, що не пов'язані з СС-системою, ніж в осіб із СНзнФВ (Borlaug, 2020).

У хворих на СНзФВ необхідно проводити скринінг і контроль етіологічних факторів, супутніх кардіоваскулярних та інших захворювань (*I, C*). Що стосується фармакотерапії, пацієнтам із СНзФВ та СНзФВ і застійними явищами рекомендовані діуретики для зменшення ознак і симптомів (*I, C*). Для зниження ризику госпіталізації та смерті серед хворих на СНзФВ можна розглянути застосування іАПФ, БРА, β -блокаторів, АМР, сакубітрілу/валсартану (*Iib, C*).

Діагностика й терапія ГСН

Пацієнти із ГСН потребують термінового обстеження із подальшим початком чи інтенсифікацією лікування, зокрема внутрішньовенної терапії або процедур. ГСН є провідною причиною госпіталізації серед хворих віком >65 років і пов'язана з високим рівнем смертності та повторних госпіталізацій. Внутрішньолікарняна смертність коливається від 4 до 10%. Летальність після виписки протягом одного року може становити 25-30% (Niemenen et al., 2006; Miro et al., 2019).

Діагностична оцінка осіб із ГСН починається з моменту першого візиту до лікаря та триває протягом всього перебігу хвороби з метою виявлення клінічних проявів, своєчасного діагностування та лікування будь-яких потенційно зворотних причин, провокувальних чи загрозливих життю факторів.

За можливості обстеження має включати ЕКГ та ЕхоКГ. Додаткові дослідження, як-то рентгенографія грудної клітки та ультразвукове дослідження легень, можуть бути використані для підтвердження діагнозу ГСН, особливо коли тестування натрійуретичних пептидів недоступне. Окрім того, залежно від клінічної ситуації можуть знадобитися визначення сироваткового тропоніну, креатиніну, електролітів (натрію, калію, хлориду прокальцитоніну, лактату), тиреотропного гормону, D-димеру, оцінка показника насичення трансферину залізом та вмісту феритину, а також пульсоксиметрія й аналіз газів артеріальної крові.

За наявності гіпоксемії пацієнтам із SpO_2 <90% або PaO_2 <60 мм рт. ст. рекомендовано оксигенотерапію (*I, C*). Інтубацію проводять при прогресувальній дихальній недостатності, що зберігається незважаючи на насичення крові киснем або неінвазивну вентиляцію легень (*I, C*).

Всім хворим на ГСН, які поступають до лікарні з ознаками/симптомами перевантаження рідиною, слід застосовувати внутрішньовенні петльові діуретики (*I, C*). У пацієнтів, які ще не отримували антикоагулянтної терапії та не мають протипоказань, доцільною є профілактика тромбоемболії (наприклад, низькомолекулярним гепарином) для зниження ризику тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії (*I, A*).

Інотропні засоби не рекомендовані у плановому порядку з міркувань безпеки, якщо у хворого немає симптоматичної гіпотензії та ознак гіперперфузії (*III, C*). Також не слід рутинно використовувати опіати, за винятком окремих пацієнтів із сильним болем або тривогою (*III, C*). Застосування внутрішньоаортального насоса у разі кардіогенного шоку після ІМ зазвичай не рекомендоване (*III, B*).

Лікування прогресувальної СН

У багатьох пацієнтів СН переходить у фазу прогресувальної, що характеризується стійкими симптомами незважаючи на оптимальну терапію (Fang et al., 2015; Truby, Rogers, 2020). Прогноз для хворих залишається поганим: смертність упродовж одного року коливається від 25 до 75% (Rose et al., 2001; Xanthakis et al., 2016). Для осіб із тяжкою СН може знадобитися використання фармакологічної терапії та короткочасної МПК, поки не буде доступна імплантація систем довгострокової МПК або трансплантація серця.

Пацієнти, які розглядаються для проведення тривалої МПК, повинні ретельно дотримуватися режиму терапії, мати навички у використанні пристроїв та психосоціальну підтримку (*I, C*). Трансплантація серця рекомендована хворим на прогресувальну СН, які не піддаються медикаментозній/апаратній терапії та не мають абсолютних протипоказань (*I, C*).

Ведення пацієнтів залежно від коморбідних ССЗ та інших захворювань СН та ФП

ФП та СН часто співіснують (Carlisle et al., 2019). Ці клінічні стани можуть спричиняти розвиток або погіршення один одного через такі механізми, як структурне ремоделювання серця, активація нейрогормональних систем та порушення ритму серця, пов'язане з ЛШ (Ling et al., 2016; Kotecha et al., 2016). Частка пацієнтів із СН, в яких розвивається ФП, зростає з віком і тяжкістю СН. Коли ФП викликає СН, клінічний перебіг видається сприятливішим, ніж при інших причинах розвитку СН (так звана тахікардіоміопатія) (Smit et al., 2012). І навпаки, виникнення ФП в осіб із ХСН корелює із гіршим прогнозом, включно з інсультом та підвищеною смертністю (Swedberg et al., 2005; Mogensen et al., 2017).

Ведення пацієнтів із супутніми СН та ФП представлено на рисунку 2 (Gorennek et al., 2020).

Щодо фармакологічної терапії, всім пацієнтам із супутніми ФП і СН та показником $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} >2$ у чоловіків і >3 у жінок рекомендоване тривале лікування пероральним антикоагулянтом (*I, A*). Слід віддавати перевагу прямим оральним антикоагулянтам (ПОАК) на відміну від антагоністів вітаміну К (ABK), за винятком осіб із помірним/тяжким мітральним стенозом або механічними протезами клапанів серця (*I, A*).

Невідкладна електрична кардіоверсія є доцільною у разі різкого погіршення СН у хворих зі швидким шлуночковим ритмом та гемодинамічною нестабільністю (*I, C*). Лікування антиаритмічними засобами флекаїнідом, енкаїнідом, дизопірамідом, дронедазоном та D-соталолом не рекомендоване з міркувань безпеки (*III, A*). Диліазем або верапаміл не слід призначати пацієнтам із СНзнФВ, оскільки вони підвищують ризик погіршення СН та госпіталізації (*III, C*).

СН і стеноз аорти

Стеноз аорти може викликати або погіршувати СН, збільшуючи постнавантаження на ЛШ, що призводить до його гіпертрофії та ремоделювання (Genereux et al., 2017).

За появи симптомів СН у пацієнтів із тяжким стенозом аорти прогноз є вкрай поганим. Медикаментозне лікування СН слід призначати всім хворим на СН із виразним симптоматичним стенозом аорти. Потрібно обережно застосовувати судинорозширювальні засоби, щоб уникнути артеріальної гіпотензії. Важливо зазначити, що можливе поліпшення симптомів після фармакотерапії не є приводом для відтермінування втручання.

Пацієнтам із СН та тяжким високоградієнтним стенозом аорти рекомендоване проведення транскатетерної імплантації аортального клапана або його протезування для зменшення симптомів і смертності (*I, B*). Вибір між цими процедурами має здійснювати кардіологічна команда відповідно до індивідуальних уподобань та особливостей хворого, включно з віком, хірургічним ризиком, клінічними, анатомічними та процедурними аспектами, зважуючи переваги й ризики кожного підходу (*I, C*).

СН та ЦД

Лікування СН у пацієнтів із/без ЦД є подібним (Seferovic et al., 2018; Cosentino et al., 2020). І навпаки, протидіабетичні препарати відрізняються за своєю дією у пацієнтів із СН, і перевагу слід віддавати тим лікам, які є водночас безпечними та зменшують пов'язані з СН несприятливі явища (Seferovic et al., 2020).

Інгібітори SGLT2 канагліфлозин, дапагліфлозин, емпагліфлозин, ертугліфлозин, сотагліфлозин рекомендовані хворим на ЦД 2-го типу із СС-ризиком для зменшення госпіталізацій з приводу СН, серйозних СС-подій, ймовірності розвитку термінальної стадії ХХН та СС-смерті (*I, A*). Інгібітори SGLT2 дапагліфлозин, емпагліфлозин та сотагліфлозин доцільно використовувати у пацієнтів із ЦД 2-го типу та СНзнФВ для зниження частоти госпіталізацій через СН та СС-смерті (*I, A*).

Тіазоліндіони (глітазони) призначати пацієнтам із СН не рекомендовано, оскільки вони підвищують ризик погіршення СН та госпіталізації (*III, B*). Застосування інгібітора дипептилпептидази-4 в осіб із СН також не є доцільним (*III, B*).

СН та інші клінічні стани

Дефіцит заліза й анемія є поширеними в осіб із СН та незалежно пов'язані зі зниженням фізичних навантажень, повторними госпіталізаціями із приводу СН, високою загальною і СС-смертністю (Anand, Gupta, 2018; Iorio et al., 2018). Слід періодично обстежувати всіх пацієнтів із СН на наявність анемії та дефіциту заліза з повним аналізом крові, визначенням концентрації сироваткового феритину та показника насичення трансферину залізом (*I, C*). Лікування анемії при СН із використанням еритропоетин-стимулювальних засобів не рекомендоване за відсутності інших показань для цієї терапії (*III, B*).

Порушення дихання під час сну спостерігається більш ніж у третини хворих на СН та ще частіше — в осіб із ГСН. Пацієнтам із СНзнФВ та центральним апное уві сні не варто проводити адаптивну сервовентиляцію у зв'язку зі збільшенням летальних випадків через ССЗ та будь-які причини (*III, A*).

Артрит є поширеним супутнім захворюванням при СН, яка часто розвивається на тлі застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Тому ці ліки, а також інгібітори циклооксигенази-2 не рекомендовані пацієнтам із СН, адже вони підвищують ризик її погіршення та госпіталізації з приводу СН (*III, B*).

В онкологічних пацієнтів СН виникає в результаті взаємодії між протипухлинною терапією, самим раком та факторами ризику / супутніми ССЗ (de Boer et al., 2019; Lyon et al., 2020). У хворих на рак із підвищеним ризиком кардіотоксичності, що визначається анамнезом, чинниками СС-ризиком або впливом кардіотоксичних агентів, перед запланованою протипухлинною терапією слід проводити оцінку СС-системи, бажано із залученням кардіолога із досвідом у кардіоонкології (*I, C*).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

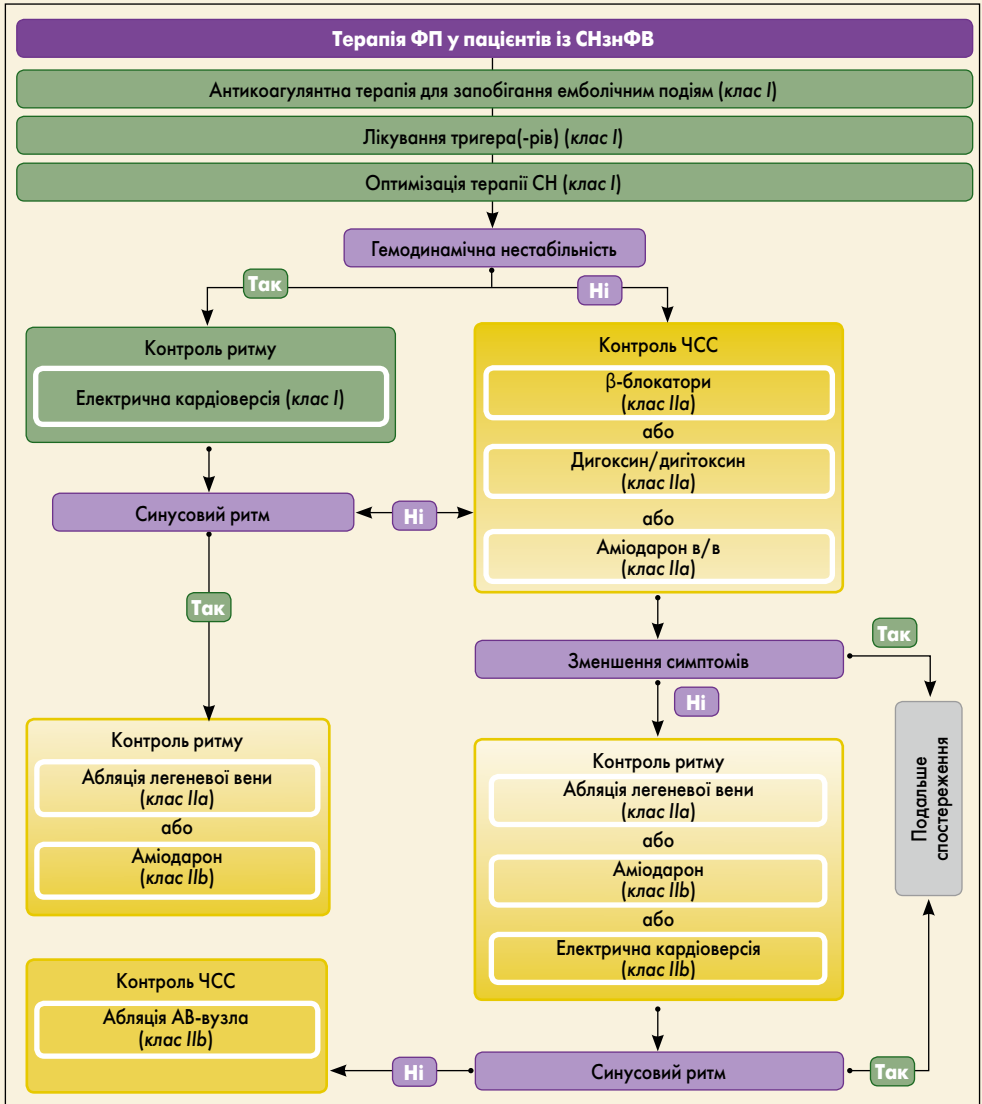


Рис. 2. Лікування ФП у пацієнтів із СНзнФВ

ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ та ЄДИНИЙ ІНЗКТГ2, що знижує ризик СС та загальної смертності у дорослих пацієнтів з СНзНФВ^{1,2*}



ЗБЕРЕЖІТЬ САМЕ ЖИТТЯ, знизивши ризик смерті у пацієнтів з СНзНФВ²

ЗНИЖЕННЯ ВІДНОСНОГО РИЗИКУ:

Загальна смертність²

на
17%

СС-смертність²

на
18%

Госпіталізація з приводу СН²

на
30%

Зображення гіпотетичних пацієнтів.

* Зниження відносного ризику СС смерті і загальної смертності було доведено за допомогою регресійної моделі Кокса: ВР (95% ДІ)=0,82 (0,69-0,98); ВР (95% ДІ)=0,83 (0,71-0,97) відповідно; nominal p=0,029 (для СС смерті); nominal p=0,022 (для смерті від усіх причин).

СНзНФВ – серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду; ІНЗКТГ2 – інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу; СС – серцево-судинна; СН – серцева недостатність.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА Р.П. UA/13302/01/01; UA/13302/01/02 №1725 від 11.08.2021 термін дії Р.П. необмежений з 30.11.2018. 2. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозін): **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозін; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозін 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіга 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 комбінації 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 дапагліфлозін призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при важкому 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 починаючи застосування лікарського засобу Форксіга пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок важкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозін збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями 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 міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз 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 дапагліфлозін для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищенням ризику розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурье, застосування препарату Форксіга 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 блістері, по 3 блістери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** 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, затверджена 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.

Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. 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 АстраЗенека, будь ласка,

повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебпортингом: <https://aereporting.astrazeneca.com/content/>

WebsiteServices/Global/286-globalaereporting-com/ua/ua/home.html?Ukraine. Пройдіть за посиланням та дотримуйтесь інструкції.

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

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

AstraZeneca

Застосування дапагліфлозину та діуретиків у хворих на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду

Як відомо, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ2) чинять діуретичний ефект у здорових осіб та пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Така властивість може бути корисною у хворих на серцеву недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ). Пацієнти із СНзНФВ зазвичай отримують лікування діуретиками, найчастіше петльовими. Однак даних щодо ефектів додавання інгібітора НЗКТГ2 в осіб на традиційній діуретичній терапії наразі бракує. А.М. Jackson et al. проаналізували ефективність та переносимість дапагліфлозину на тлі лікування діуретиками порівняно із плацебо. Було виявлено, що препарат знижував ризик погіршення перебігу СН та серцево-судинної (СС) смерті, а також покращував клінічний статус порівняно із плацебо у пацієнтів із СНзНФВ незалежно від фонових використання діуретика та його дози. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів дослідження, опублікованих у виданні Circulation (2020; 142: 1040-1054).

Інгібітори НЗКТГ2, додатково до глюкози, реабсорбують також натрій у проксимальних ниркових каналах. Це приводить до натрійурезу, збільшення екскреції глюкози з сечею та супутньої втрати води, що зумовлює діуретичний ефект препаратів (Sattar et al., 2016). Цілком імовірно, що у разі супутньої терапії інгібітори НЗКТГ2 здатні підсилювати дію традиційних діуретиків. Також інгібітори НЗКТГ2 можуть чинити додатковий помірний діуретичний ефект на тлі лікування петльовим діуретиком та його комбінацією з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

Проте, як відомо, деякі хворі на СНзНФВ мають ниркову недостатність. Якщо після додавання інгібітора НЗКТГ2 до традиційної терапії спостерігається значне посилення діурезу, це може призвести до погіршення функції нирок через дегідратацію та зниження ниркової перфузії, особливо за блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Але слід також враховувати, що глікозурична дія інгібіторів НЗКТГ2 зменшується у міру зниження функції нирок, що може призвести до зниження діуретичної дії цих засобів та, відповідно, зробити їх менш ефективними у пацієнтів із СНзНФВ та хронічною хворобою нирок (Sattar et al., 2016).

Тож розуміння взаємодії між ефектами інгібіторів НЗКТГ2 та діуретичною терапією має важливе значення для застосування інгібіторів НЗКТГ2 при СНзНФВ. У цьому контексті А.М. Jackson et al. (2020) провели дослідження з оцінки ефективності та безпеки інгібітора НЗКТГ2 дапагліфлозину порівняно із плацебо відповідно до стандартної діуретичної терапії (субаналіз дослідження DAPA-HF). Також автори вивчали зміну потреби в лікуванні діуретиками та можливих маркерів волемічного статусу із плином часу.

Матеріали й методи

Критерії включення/виключення та клінічні процедури

Критеріями включення у DAPA-HF були:

- симптоми СН II-IV функціонального класу (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА);
- фракція викиду $\leq 40\%$;
- підвищений рівень N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP).

Для пацієнтів, які були госпіталізовані протягом попередніх 12 місяців, поріг NT-proBNP становив ≥ 400 пг/мл, для будь-яких осіб із фібриляцією або тріпотінням передсердь — більш ніж 900 пг/мл та для тих, хто не відповідав жодному з цих критеріїв, — більш як 600 пг/мл. Дослідники мали забезпечити оптимальне лікування хворих на СНзНФВ за допомогою фармакологічної та апаратної терапії відповідно до локальних рекомендацій. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь.

Основні критерії виключення передбачали нещодавнє лікування інгібітором НЗКТГ2, наявність симптоматичної гіпотензії, систолічного артеріального тиску (САТ) < 95 мм рт. ст. або ЦД I-го типу.

Загалом у дослідження було включено 4744 пацієнтів. Після 14-денного скринінгу учасників рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання дапагліфлозину в дозі 10 мг/добу або плацебо. Рандомізація була стратифікована відповідно до статусу ЦД (наявність ЦД в анамнезі або рівень глікованого гемоглобіну $\geq 6,5\%$ на момент скринінгу). Хворих оцінювали після рандомізації через 14 днів, 2 та 4 місяці, а потім кожні 4 місяці.

Учасники були розподілені на групи, що отримували (84,5%) або не отримували (15,5%) діуретик на вихідному рівні. Категорії пацієнтів на терапії діуретиком були сформовані відповідно до фуросемід-еквівалентної дози (40, > 40 чи < 40 мг). Учасники дослідження, що отримували непетльовий діуретик, були включені до групи із < 40 мг фуросемід-еквівалентної дози. Метою діуретичної терапії

було досягнення оптимального волемічного статусу в кожного пацієнта на індивідуальному рівні.

Клінічні наслідки

Первинним клінічним результатом був епізод погіршення перебігу СН або СС-смерть, залежно від того, що сталося раніше. Погіршення перебігу СН вважали незаплановану госпіталізацію / терміновий візит (із проведенням внутрішньовенної терапії) з приводу СН. Вторинні клінічні наслідки включали зміну загальної оцінки симптомів за канзаським опитувальником із кардіоміопатії (КССЦ) від вихідного рівня на 8-й місяць, зниження функції нирок та смерть із будь-якої причини.

Результати безпеки передбачали всі несприятливі явища, зокрема пов'язані з припиненням застосування досліджуваного препарату, а також інші важливі події, такі як зменшення об'єму міжклітинної рідини та ниркові ускладнення. Також були розглянуті зміни лабораторних і клінічних даних від вихідного рівня до 8-го місяця.

Статистичний аналіз

Відмінності між групами лікування через вісім місяців після рандомізації були представлені як різниця зважених середніх та 95% довірчі інтервали. Аналіз часу до настання несприятливої події виконували з використанням регресії Кокса. Значення $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати

Зміни дозування діуретиків після рандомізації

Середня еквівалентна фуросеміду доза у пацієнтів, які приймали будь-які діуретики, становила 57 мг петльовий — 59,9 мг без жодної статистично значущої різниці між групами лікування.

У більшості хворих груп дапагліфлозину чи плацебо дозування петльових діуретиків лишалося без змін через 2 тижні, 2, 6, 12 та 18 місяців. Протягом всього періоду спостереження підвищення середньої дози петльових діуретиків було зіставним в обох групах лікування незалежно від вихідної дози.

Серед тих, у кого зміна дози діуретика відбувалася, у більшій кількості пацієнтів на тлі застосування дапагліфлозину спостерігалася зменшення дози діуретиків порівняно із плацебо: через 6 місяців — у 10,4 та 7,3%, 12 місяців — у 12,4 і 8,7% відповідно. І навпаки, у меншій кількості хворих, які приймали дапагліфлозин, мало місце збільшення дози діуретиків, ніж у групі плацебо: через 6 місяців — у 5,8 та 9,9%, 12 місяців — у 10,2 і 14,2% відповідно.

Клінічні наслідки відповідно до лікування діуретиками

Сукупна частота первинної комбінованої кінцевої точки — госпіталізації / термінового візиту із приводу СН, СС-смерті та з будь-якої причини — була нижчою у пацієнтів, які не приймали діуретиків на вихідному рівні, та вищою серед таких на еквівалентній фуросеміду дозі > 40 мг. Тут слід зазначити, що хворі на інтенсивній діуретичній терапії мали гірші вихідні показники: тяжчий перебіг хвороби, вищий ФК СН за НУНА та гіршу функцію нирок. Також у цій когорті пацієнтів спостерігалися вищі рівні NT-proBNP, індекс маси тіла та нижча фракція викиду лівого шлуночка, а в анамнезі — частіші госпіталізації з приводу СН, фібриляція передсердь та цукровий діабет.

Окрім того, спостерігалася послідовне зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки на тлі терапії дапагліфлозином порівняно із плацебо в усіх хворих, незалежно від того, лікувалися вони чи ні діуретиками, а також застосовуваної

дози (таблиця). Єдиним винятком були пацієнти, які використовували комбінацію петльового та іншого діуретика на вихідному рівні, але кількість несприятливих подій у цій групі була невеликою.

Аналіз ефекту лікування залежно від зміни дози діуретиків від початкового етапу до 6-го місяця (зменшення, збільшення або без змін) показав, що частота первинної комбінованої кінцевої точки була нижчою при застосуванні дапагліфлозину, ніж плацебо у кожній групі, сформованій відповідно до зміни дози діуретика. Поліпшення загальної оцінки симптомів за КССЦ було послідовним на тлі дапагліфлозину незалежно від того, чи приймали хворі діуретики, або ж їх дозування.

Підвищення гематокриту / рівня креатиніну та зниження САТ і ваги при застосуванні дапагліфлозину від вихідного рівня до 8-го місяця було подібним у пацієнтів, які отримували чи не отримували діуретики на початку спостереження. Збільшення гематокриту на тлі терапії дапагліфлозином було стійким незалежно від дози петльового діуретика, а також зниження або підвищення дози звичайного діуретика через 6 та 12 місяців.

Аналіз безпеки

Частота несприятливих явищ була нижчою у пацієнтів, які не приймали діуретики на вихідному рівні, порівняно з тими, хто їх отримував. Серед досліджуваних групи плацебо, що застосовували діуретик на вихідному рівні, частота побічних ефектів була найвищою у тих, хто отримував еквівалентну дозу фуросеміду > 40 мг.

У пацієнтів, які не отримували діуретик на вихідному рівні, гіповолемія та несприятливі явища з боку нирок зустрічалися значно рідше при лікуванні дапагліфлозином порівняно із плацебо. У пацієнтів, які приймали діуретики, зменшення міжклітинної рідини було дещо частішим при застосуванні дапагліфлозину, ніж плацебо у групах із вищими дозами діуретиків. Різниці щодо інших небажаних явищ між групами не спостерігалася.

Обговорення

Ключовий висновок цього аналізу полягає в тому, що переваги дапагліфлозину, що були отримані у DAPA-HF, не залежали від використання фонових терапій діуретиками або їх дози. Користь дапагліфлозину була незмінною у всіх групах пацієнтів, які отримували діуретики на вихідному рівні, незважаючи на відмінності у характеристиках.

Профіль переносимості та безпеки дапагліфлозину порівняно із плацебо був зіставним, при цьому супутнє лікування діуретиком або дозування не впливали на дані параметри. Незважаючи на те, що когорта пацієнтів, які не отримували діуретиків, була кількісно невеликою, лікування дапагліфлозином мало переваги порівняно із плацебо.

У пацієнтів, які не застосовували діуретиків на вихідному рівні, частота побічних ефектів, пов'язаних зі зменшенням об'єму міжклітинної рідини, була нижчою у хворих на дапагліфлозині, ніж тих, хто отримував плацебо. Несприятливих реакцій із боку нирок було в цілому менше в учасників на терапії дапагліфлозином, ніж у групі плацебо.

Висновки

Таким чином, результати дослідження даного субаналізу DAPA-HF дозволили дійти таких висновків:

- Було показано стійкої ефективності, переносимості та безпеки дапагліфлозину в усіх досліджених підгрупах пацієнтів. Переваги дапагліфлозину не залежали від того, чи отримували хворі діуретичну терапію, чи ні, а також дозування препаратів.
- Лікування дапагліфлозином не призводило до зміни середньої дози діуретиків у більшій частки хворих протягом усього дослідження. При цьому у більшості пацієнтів на тлі застосування дапагліфлозину порівняно із плацебо спостерігалася зменшення дози діуретиків, і навпаки, у меншій кількості хворих на дапагліфлозині мало місце збільшення їх дози.
- Підвищення гематокриту на тлі терапії дапагліфлозином спостерігалася незалежно від вихідної дози діуретиків незважаючи на її зменшення під час подальшого спостереження. Збільшення гематокриту також зберігалася у пацієнтів, які зменшували дозу діуретиків протягом спостереження.

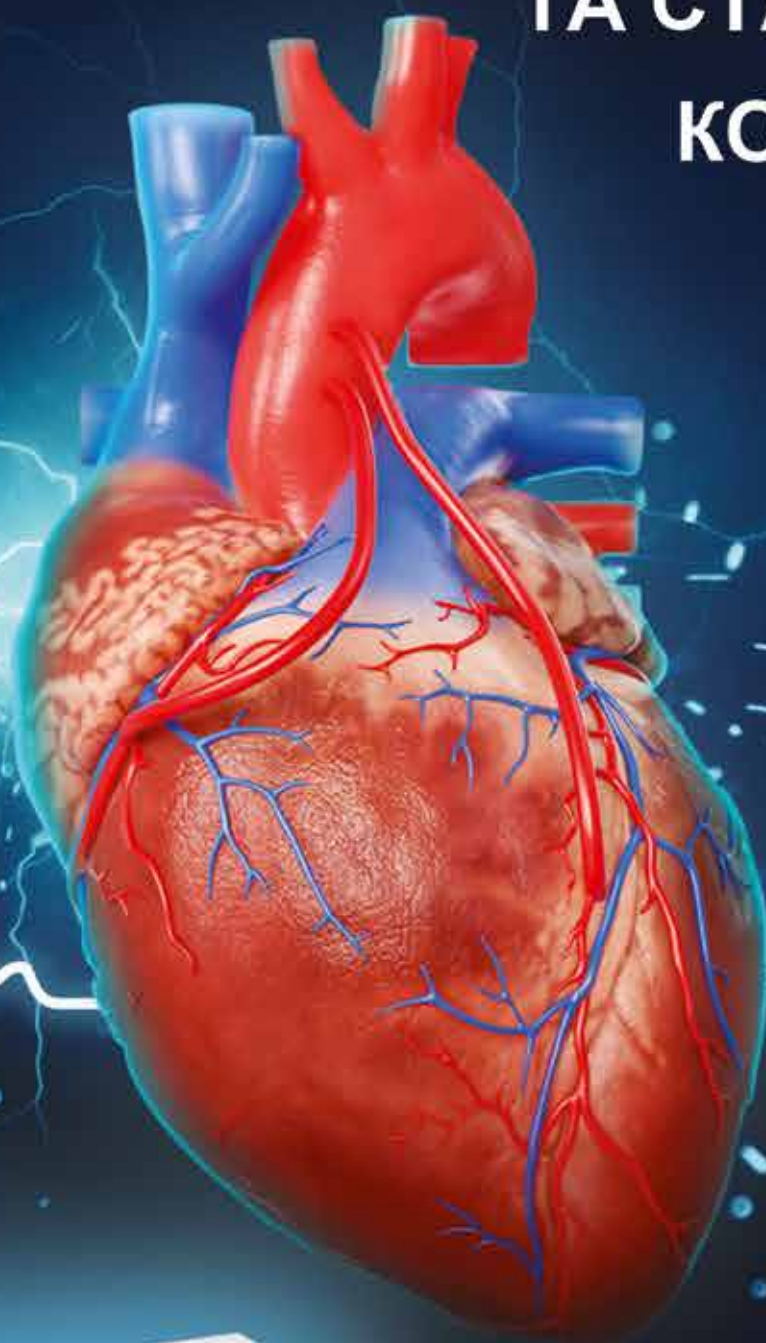
Підготувала **Олена Коробка**

Ліксарит

ЕФЕКТИВНЕ ВІДНОВЛЕННЯ

ТА СТАБІЛЬНИЙ

КОНТРОЛЬ РИТМУ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ лікарського засобу ЛІКСАРИТ

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

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, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення NUA/17741/01/01. UA-LICS-IMI-042021-015

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



Територія правильного ритму: безпека, доведена практикою

Однією із найпоширеніших стійких аритмій є фібриляція передсердь (ФП), що пов'язана з розвитком небезпечних ускладнень та погіршенням якості життя хворих. Відновлення та підтримка нормального синусового ритму – бажана мета для багатьох пацієнтів із ФП, однак ця стратегія обмежена відносно невеликою кількістю антиаритмічних препаратів (ААП), доступних для контролю ритму при ФП. Тож як обрати ефективний і безпечний шлях розв'язання цієї проблеми? Та що насамперед контролювати при ФП – частоту серцевих скорочень (ЧСС) чи ритм? Провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін та старша наукова співробітниця відділу аритмій серця (ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ), к. мед. н. Олена Миколаївна Романова детально розглянули ці питання в межах XII Національного конгресу кардіологів України, що відбувся цього року у вересні.

Порівняння підходів до контролю ЧСС та ритму: результати досліджень

На сьогодні існує два підходи щодо лікування ФП: перший – це збереження синусового ритму за допомогою медикаментозної чи електричної кардіоверсії, другий – терапія, спрямована на контроль ЧСС, але таке лікування не впливає на порушення ритму. Ще 2002 р. у дослідженні AFFIRM порівнювали ефективність цих двох стратегій. За результатами випробування, автори не виявили суттєвої різниці щодо ефективності між двома підходами до лікування ФП. Також було показано, що в пацієнтів, у яких контролювали ритм, а не ЧСС, спостерігалось більше побічних ефектів, таких як брадикардія, подовження інтервалу QT та гастроінтестинальні порушення.

Сучасні дослідження демонструють дещо інші результати. Так, за даними великого метааналізу J.P. Kelly (2019), контроль ритму, а не частоти, достовірно знижував такі показники, як:

- ризик госпіталізації;
- ймовірність розвитку інсульту;
- ризик серцевої недостатності (СН);
- загальна смертність.

Результати дослідження CASTLE-AF (2018) показали, що на тлі більш радикального методу відновлення ритму – процедури катетерної абляції, у хворих на ФП та СН зі зниженою фракцією викиду (СНзНФВ) уповільнювалося прогресування СН, зменшувалася ймовірність госпіталізації з приводу СН і смерті від усіх причин.

У рандомізованому випробуванні, присвяченому контролю ритму за допомогою абляції та ЧСС у пацієнтів із СН та ФП, було з'ясовано, що в осіб із СНзНФВ <45% процедура абляції та утримання синусового ритму суттєвіше покращувала виживаність хворих, ніж у таких зі збереженою ФВ (Parkash et al., 2021). Окрім того, у міжнародному відкритому дослідженні EAST-AFNET 4, в якому взяли участь 2789 пацієнтів із ФП зі 135 медичних центрів, також було доведено, що саме жорстке і раннє відновлення й утримання синусового ритму за допомогою ААП або катетерної абляції, а не контроль ЧСС пов'язані із достовірно нижчим ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних подій (як-то госпіталізація, пов'язана із СН, гострий коронарний синдром), інсульту або серцево-судинної смерті (Galiuto et al., 2020).

Олена Миколаївна зупинилася на деяких положеннях настанов ESC щодо ведення пацієнтів із ФП 2020 р. Так, рекомендованою є стратегія «ABC», де:

- А – антикоагулянтна терапія з метою запобігання інсульту; в межах цього напряму запропоновано оцінити ризики кровотеч та підібрати оптимальний антикоагулянт;
- В – кращий контроль симптомів, коли слід оцінити симптоми, якість життя і уподобання пацієнта, а також оптимізувати контроль клінічних показників та обрати стратегію контролю серцевого ритму.
- С – коморбідність, моніторинг факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Стратегія контролю ритму

Стратегія контролю ритму стосується спроб відновити/підтримувати синусовий ритм і також може включати комбінацію терапевтичних підходів, зокрема кардіоверсію, ААП і катетерну абляцію разом із належним контролем ЧСС, антикоагулянтною та комплексною серцево-судинною профілактичною терапією (ESC, 2020).

Показаннями для застосування ААП є наявність симптомів, їх тяжкість та асоційовані з ними стани, що прогнозують погану переносимість епізодів ФП. При виборі ААП головним критерієм є мінімізація протиаритмогенного ризику й органотоксичності. Як зазначено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020), з метою зменшення ймовірності протиаритмогенних ускладнень слід оцінювати динаміку електрокардіограми після лікування.

Тактику початку довгострокового контролю ритму в симптомних пацієнтів із ФП відображено на рисунку.

Олег Ігорович наголосив, що у пацієнтів зі структурними ураженнями серця стратегією вибору для відновлення та утримання синусового ритму є насамперед катетерна абляція, а медикаментозна палітра засобів для таких хворих є вкрай обмеженою. На противагу, спектр ААП для відновлення синусового ритму в осіб із мінімальними структурними змінами серця або без таких є значно ширшим. Зокрема, доступні такі ААП ІС класу, як флекаїнід (I, A), пропafenон (I, A) і ААП ІІІ класу – дронедазон (I, A), соталол (IIb, A).

Також спікери детальніше зупинилися на ефективності та особливостях застосування молекули флекаїніду. На сучасному фармацевтичному ринку України флекаїнід, зокрема, представлений препаратом Ліксарит («Асіно») у дозі 100 мг. Флекаїнід виводиться нирками, а отже, при його застосуванні слід контролювати кліренс креатиніну. Якщо цей показник становить <50 мл/хв, дозування потрібно зменшити вдвічі. З метою запобігання розвитку проаритмогенних ефектів флекаїніду необхідний регулярний моніторинг

електрокардіограми, та у разі подовження комплексу QRS >25% від вихідного рівня застосування препарату слід припинити.

Порівняння флекаїніду із пропafenоном

Як зазначив Олег Ігорович, є досить показові відмінності між цими двома препаратами.

Так, період напіввиведення флекаїніду становить 20 год. У пропafenону цей час коротший – 5-8 год, тому варто розуміти, що кратність призначення препаратів буде різною. Біодоступність флекаїніду складає 90%. Таке чітке окреслення даного показника свідчить про те, що діяти він буде у кожного пацієнта приблизно однаково. Своєю чергою біодоступність пропafenону – 25-75%, а це означає, що у кожного пацієнта він може діяти по-різному. Як зазначалося, шлях елімінації у флекаїніду – нирки, у пропafenону ж – печінка.

Необхідно пам'ятати, що на відміну від флекаїніду, пропafenон має достатньо виразний β-блокувальний ефект, через який наявні певні обмеження його застосування при таких станах, як дисфункція синоатріального чи атріовентрикулярного вузла, блокада ніжок пучка Гіса, подовження інтервалу QT, синдром Бругада, ІХС, декомпенсована хронічна СН. До відносних протипоказань також можна віднести хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальну астму.

Цікаво, що пік концентрації пропafenону становить 1-3 год, флекаїніду – 3-4 год. Однак у дослідженні D.S. Echt et al. (2019), в якому порівнювали ці препарати, було продемонстроване переважання швидкості настання клінічного ефекту вже протягом 1 год у флекаїніду порівняно із пропafenоном.

Ліксарит: протирецидивна терапія

Звичайна доза флекаїніду (Ліксариту) становить 100 мг двічі на добу, і за відсутності рецидивів порушення ритму протягом трьох місяців її можна зменшувати вдвічі. У разі зриву ритму на тлі планової протирецидивної терапії доцільно застосовувати стратегію «таблетка в кишені»,

яка передбачає наступний алгоритм дій: спочатку хворий має прийняти 200 мг флекаїніду для переривання повторних епізодів ФП, а за умови збереження ФП – повторно у дозі 100 мг через 2 год. Незалежно від того, відновився синусовий ритм чи ні, вечірнє планове приймання 100 мг препарату слід пропустити, оскільки його добова доза не повинна перевищувати 400 мг. Після відновлення ритму пацієнт має продовжити планову протирецидивну терапію.

О.М. Романова також акцентувала увагу на таких перевагах підходу «таблетка в кишені»:

- висока ефективність у відновленні синусового ритму (90%);
- швидке відновлення ритму після приймання флекаїніду;
- низький ризик тяжких побічних реакцій;
- відсутність потреби у госпіталізації, що дає змогу значно зменшити витрати на медичне обслуговування;
- покращення якості життя пацієнта.

О.І. Іркін зауважив, що стратегію «таблетка в кишені» можна застосовувати тоді, коли ефективність і безпека препарату було попередньо встановлено в лікарні. Контроль ритму після використання даної схеми проводять через 24 год.

Олена Миколаївна нагадала присутнім про спільне засідання ради експертів із порушень ритму серця Асоціації кардіологів та президії аритмологів України, яке відбулося 11-12 жовтня 2018 р. в Одесі. На цьому засіданні практично всі експерти погодились з тим, що протирецидивну терапію слід застосовувати, якщо пароксизми ФП виникають частіше ніж один раз на місяць. За кратності пароксизмів від одного разу на місяць до одного разу на рік тактика може бути спрямована на подолання приступу («таблетка в кишені»).

Окрім того, на вказаному заході був погоджений важливий аспект застосування флекаїніду, а саме те, що його комбінація із β-блокаторами вважається доцільною.

Висновки

1. Стратегія контролю синусового ритму, а не ЧСС є першочерговою при веденні хворих на ФП.
2. Інвазивні методи лікування ФП мають переваги в осіб із виразними структурними ураженнями серця.
3. Представник ІС класу ААП флекаїнід (Ліксарит) має високу ефективність як для протирецидивної терапії, так і фармакологічної кардіоверсії у пацієнтів без виразних структурних змін серця.
4. У разі призначення флекаїніду необхідно оцінювати кліренс креатиніну для вибору ефективної та безпечної дози з метою використання в межах протирецидивної терапії та для відновлення синусового ритму.
5. На підставі світових наукових даних і власного досвіду клінічного застосування флекаїніду (Ліксариту) лектори підсумували, що: препарат демонструє високу ефективність при відновленні пароксизмів ФП, а також забезпечує відновлення синусового ритму протягом 3-8 год у 94% пацієнтів. Окрім того, стратегія «таблетка в кишені» із застосуванням флекаїніду є зручною та ефективною.

Підготувала Мар'яна Гнатів

UA-LICS-PUB-112021-024

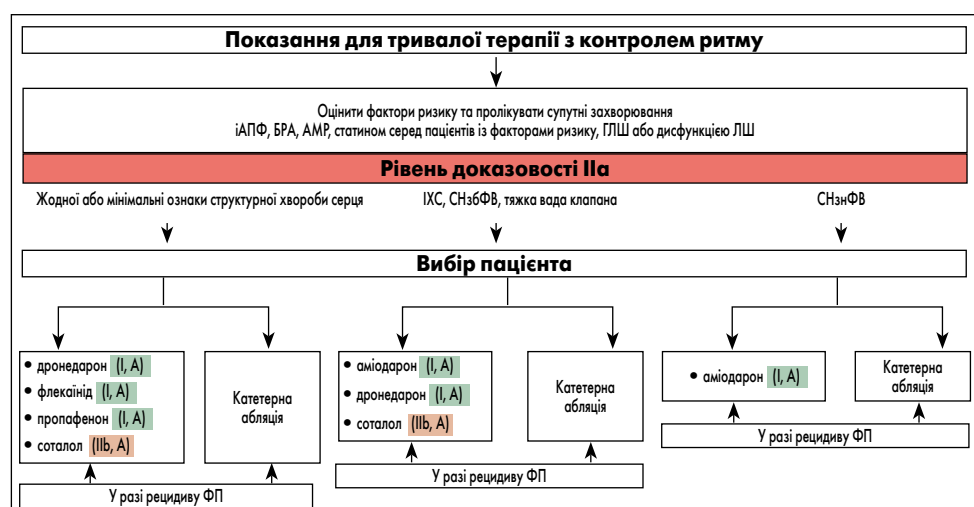


Рисунок. Тактика початку довгострокового контролю ритму в симптомних пацієнтах із ФП
Примітки: іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатор рецепторів ангіотензину II, АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка, СНзНФВ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду.



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 гемігідрату). **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 блістері. По 4 блістера у картонній упаковці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ВАТ «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.

Роль дефіциту калію і магнію у розвитку порушень ритму серця та шляхи корекції

На сьогодні відомо та докладно вивчено чимало факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), зокрема порушень серцевого ритму. Їх слід враховувати як при первинній, так і вторинній профілактиці ССЗ, а також у комплексному лікуванні. Та чи завжди лікарі зважають на ймовірні порушення електролітного балансу, зокрема таких макроелементів, як калій (K) та магній (Mg)? Чи часто дефіцит K та/або Mg є фактором розвитку аритмій? Які механізми цієї асоціації? Як ефективно корегувати вказані порушення електролітного балансу? Пропонуємо до вашої уваги огляд джерел, присвячених відповідям на ці запитання.

Калій

Калій — один із найважливіших мікроелементів у людському організмі, при цьому більша його частина (приблизно 98%) міститься у клітинах. Він задіяний у регуляції кислотно-лужної рівноваги крові, водного балансу міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини, водно-сольового балансу, осмотичного тиску.

Окрім того, калій має такі властивості:

- забезпечує створення мембранного потенціалу, необхідного для скорочення скелетних і серцевого м'язів;
- бере участь у передачі нервових імпульсів та нервовій регуляції серцевих скорочень;
- активує роботу деяких ферментів, вуглеводний і білковий обмін;
- необхідний для синтезу білка, перетворення глюкози на глікоген, видільної функції нирок.

У багатьох фізіологічних процесах K діє синергічно із Mg, та дефіцит останнього часто супроводжується дефіцитом калію (Дудар, 2018).

У дисертаційній роботі К. Tazmini (2020) детально вивчено клітинну патофізіологію та клінічні прояви у хворих з електролітним дисбалансом з акцентом на гіпокаліємію. Грунтуючись на власних та інших релевантних дослідженнях, автор зазначає, що порушення електролітного балансу часто зустрічаються і пов'язані зі збільшенням захворюваності, смертності та зниженням якості життя.

Серед інших видів електролітного дисбалансу гіпокаліємія є одним із найпоширеніших і асоційована, зокрема, з підвищеним ризиком розвитку аритмій. У даній роботі наведені переконливі докази того, що гіпокаліємія підвищує схильність до аритмій за різними механізмами у передсердних і шлуночкових кардіоміоцитах. Цікаво, що в деяких тематичних дослідженнях проілюстровано відновлення синусового ритму при фібриляції передсердь на тлі гіперкаліємії, при цьому науковці припускають, що підвищення рівня калію у плазмі може мати терапевтичний потенціал при аритміях.

Дефіцит K ініціює складні біохімічні процеси, як-от зниження активності Na^+/K^+ -АТФази, що згодом призводить до перевантаження Ca^{2+} , активації Ca^{2+} /кальмодулінзалежної кінрази II та деполяризації, що у кінцевому підсумку спричиняє зростання ризику шлуночкових аритмій і раптової серцевої смерті при СН (Scogestad, Aronsen, 2018).

Тяжка гіпокаліємія може погіршити тенденцію та прогноз аритмії (Mattsson et al., 2016). Так, що нижчим є рівень калію, то більша ймовірність виникнення шлуночкових аритмій. У дослідженнях N. Mattsson et al. (2016) та C. Bird et al. (2017) було продемонстровано, що у пацієнтів із тяжким дефіцитом K ($\leq 3,1$ ммоль/л) спостерігався підвищений ризик надшлуночкової аритмії та ектопії шлуночків.

Магній

Магній — найпоширеніший внутрішньоклітинний бівалентний катіон, необхідний для підтримання нормальної клітинної фізіології та обміну речовин. Mg діє як кофактор численних ферментів, регулює роботу іонних каналів та вироблення енергії. У серці Mg відіграє ключову роль у модуляції збудження нейронів, внутрішньосерцевої провідності та скорочення міокарда шляхом регулювання низки іонних транспортерів, зокрема калієвих та кальцієвих каналів. Дані спостережень продемонстрували зв'язок між низкими концентраціями магнію у сироватці крові та розвитком атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, аритмій, серцевої недостатності (CH) (Tangvoraphonkchai, Davenport, 2018).

На додаток, Mg модулює запалення і окислювальні процеси, що, як відомо, є тригерами атерогенезу і ССЗ. Також магній є:

- фізіологічним антагоністом кальцію (Ca), що забезпечує модифікацію мембранного потенціалу (Wu Lipsius, 1990; Madden et al., 1984);

- регулятором агрегації та адгезії тромбоцитів (Hwang et al., 1994; Rukshin et al., 2002);

- модулятором ендотеліальної функції (Pearson et al., 1998; Maier et al., 2004).

Таким чином, магній потенційно має суттєвий вплив на патогенез ССЗ, зокрема порушень ритму.

Дефіцит магнію — проблема світового масштабу. Так, згідно з результатами дослідження NHANES (2001-2006), майже половина дорослих американців споживають недостатню кількість магнію з їжею та водою. За даними епідеміологічного дослідження H.F. Schimatschek та R. Rempis (2001), у Німеччині середня поширеність нестачі магнію становила 14,5%.

Цікаво, що серед госпіталізованих пацієнтів у 42% виявляється гіпомагніємія. Проте лікарі призначають аналіз рівня Mg лише у 7% випадків. Клінічно зазвичай вимірюють вміст магнію у сироватці крові, хоча менш ніж 1% магнію існує позаклітинно; отже, сироватковий магній не завжди точно відображає загальний рівень Mg в організмі. Фактично, сироватковий рівень Mg може бути нормальним,

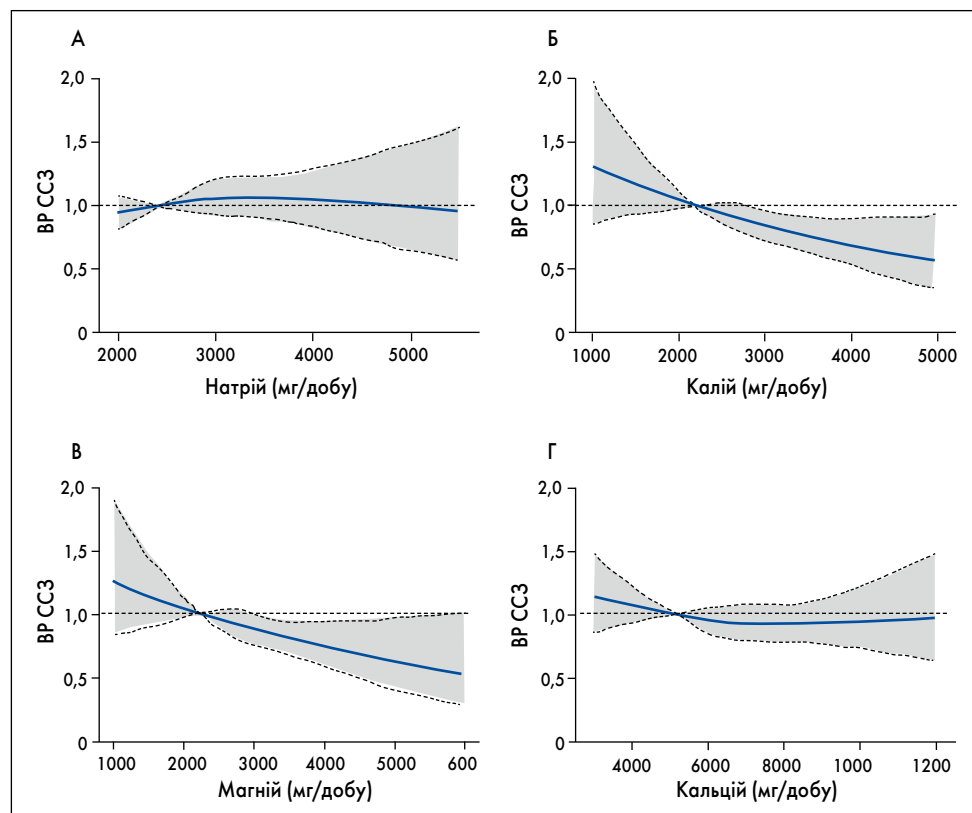


Рис. 1. Співвідношення доза – відповідь між споживаннями мінералів та частотою ССЗ

Примітка: VR – відносний ризик. Пунктирні лінії представляють 95% довірчий інтервал.

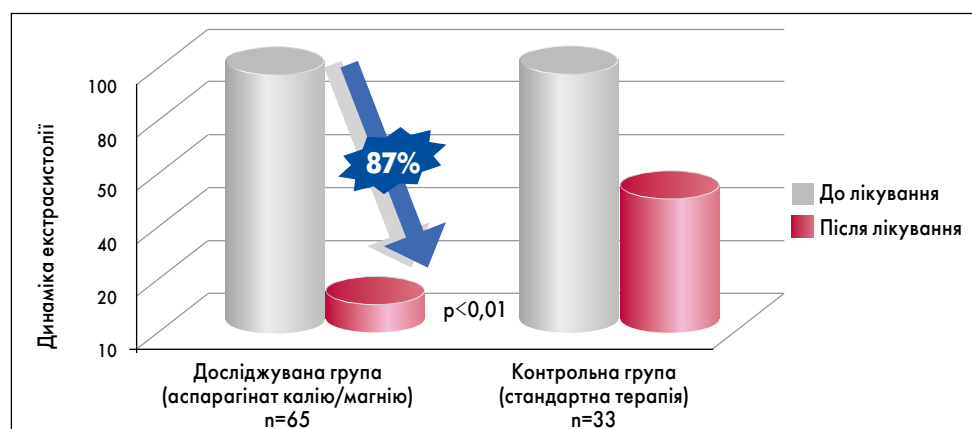


Рис. 2. Антиаритмічний ефект препарату Панангін форте у пацієнтів з ІХС

незважаючи на виснаження його загального вмісту в організмі (Di Nicolantonio et al., 2018; Van Laecke, 2019).

Як і гіпокаліємія, дефіцит магнію призводить до зменшення активності Na-K-АТФази, що зумовлює зниження рівня Mg і K у кардіоміоцитах (Di Nicolantonio et al., 2018). Внаслідок таких змін підвищується схильність коронарних артерій до спазму, що може спричинити розвиток інфаркту міокарда й аритмій (Kubena et al., 1990).

Наведені дані свідчать про те, що визначення цього іону можна використовувати для скринінгу та профілактики ССЗ. Своєю чергою препарати Mg є потенційним додатковим компонентом до фармакоterapiї ССЗ, зокрема аритмій.

У новому фремінгемському дослідженні вивчали співвідношення доза – відповідь натрію (Na), K, Mg та Ca із ризиком розвитку ССЗ, а також комбіновану дію цих мінералів (Pickering et al., 2021). Загалом у дослідженні взяли участь чоловіки та жінки віком 30-64 роки (n=2362) без ССЗ на початковому етапі. Тривалість спостереження становила 12 років.

За результатами випробування, низьке споживання Na (<2500 vs ≥ 3500 мг/добу) не асоціювалося із нижчим ризиком ССЗ. Споживання Ca ≥ 700 (vs <500) мг/добу корелювало зі статистично незначущим кардіоваскулярним ризиком. На противагу, споживання калію ≥ 3000 (vs <2500) мг/добу було пов'язано із 25% зменшенням серцево-судинного ризику, а Mg ≥ 320 (vs <240) мг/добу — привело до зменшення ймовірності розвитку ССЗ на 34% (рис. 1).

Корекція порушень електролітного балансу

Для корекції описаних порушень електролітного балансу часто недостатньо лише збалансованої дієти чи застосування біологічних добавок. У більшості випадків гіпокаліємії та магніємії необхідні препарати з адекватним вмістом K та Mg, задовільною біодоступністю і низькою токсичністю.

У даному контексті привертає увагу лікарський засіб **Панангін Форте**, що містить 280 магнію аспарагінату та 316 мг калію аспарагінату. Показано, що використання аспарагінату калію та аспарагінату магнію приводить до зменшення екстрасистолії у пацієнтів з ІХС на 87% (рис. 2) (Zhi et al., 2007).

Крім того, вказане дозування є зручним, виваженим та дозволяє спростити схему приймання препарату (1 таблетка тричі на день забезпечує добову дозу K та Mg), що, закономірно, покращує комплаєнс пацієнтів. До того ж калій та магній у вигляді аспарагінату мають низку переваг, серед яких (Manz, Susilo, 2002; Громова, 2006; Zhi et al., 2007):

1. Вища біодоступність порівняно з неорганічними сполуками: 35 та 8% відповідно.

2. Низька токсичність ($\text{LD}_{50} > 400$ мг/кг).

3. Поєднання калію, магнію та аспарагінат-аніону сприяє захисту міокарда й додатково забезпечує зниження ризику розвитку аритмій.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Особливості переведення підлітків із вродженою вагою серця у дорослу категорію пацієнтів

Вроджені вади серця (ВВС) є найпоширенішими вродженими аномаліями розвитку. Близько 90% дітей, що мають ВВС, у розвинених країнах досягають зрілого віку. Хоча виживаність при ВВС у країнах із низьким рівнем доходів залишається низькою, розширення доступу до дитячої кардіохірургії у країнах із середнім рівнем доходів привело до незначного зростання виживаності серед підлітків та дорослих із помірною та тяжкою ВВС. Таким хворим необхідне надання кваліфікованої медичної допомоги протягом усього життя. Під егідою відомих світових спільнот 2021 р. було розроблено глобальний консенсусний документ, в якому описані аспекти переходу підлітків із ВВС у дорослу категорію пацієнтів з урахуванням доступних можливостей у країнах із різним ступенем розвитку.

Загальна поширеність ВВС у світі становить 8,2 на 1 тис. новонароджених (Liu et al., 2019). Підлітковий вік є важливою перехідною фазою, особливо для осіб із ВВС, які страждають на хронічні захворювання. Адже їм необхідно набутти знань і навичок, щоб, окрім отриманого лікування, самостійно керувати своїм здоров'ям.

Коли пацієнти із ВВС стають старшими, лікування та подальше спостереження мають відповідати їхньому віку та розвитку. Дослідження показали, що перехід до лікування ВВС у дорослому віці часто пов'язаний із перериванням і неналежним отриманням кардіологічної допомоги хворими (Moons et al., 2021; Thomet et al., 2021). Однак добре відомо, що підтримувальна терапія ВВС корелює із кращими клінічними результатами, тож необхідно прагнути до налагодження організованого і скоординованого процесу ведення таких пацієнтів та їхньої підготовки до самостійного тривалого догляду.

Потреби підлітків із ВВС Мозок та виконання завдань для розвитку мислення

Розвиток мозку в дітей та підлітків має регіональний характер з огляду на вік. Спочатку розвиваються сенсорні та моторні ділянки, далі йде період дозрівання задньої та передньої частин головного мозку (Lenroot et al., 2006). У підлітковому віці виникає дисбаланс між лімбічною системою, яка є рушієм емоцій, мотивації та поведінки, і контролем діяльності префронтальної кори (Casey et al., 2008).

Розвиток кори головного мозку в дівчаток відбувається раніше, ніж у хлопчиків через відмінності у типах і регуляції статевих гормонів. Трофічні зміни в медіальних скроневих зонах пояснюють більш ризиковану поведінку хлопчиків (Bramen et al., 2012). Паралельно із цими фізичними змінами у підлітковому віці також зростають соціальні вимоги та очікування. Підліткам необхідно виконувати певні завдання для формування індивідуальних рис особистості (Luysck et al., 2011; Miatton et al., 2016). На рисунку представлені загальні аспекти розвитку особистості для підлітків (Lerner et al., 1984).

Для підлітків із ВВС завдання для розвитку ті самі, що й для здорових однолітків. Однак наявність вади серця і повсякденна боротьба з цією недугою є додатковими стресовими факторами. Підлітки з обмеженими інтелектуальними можливостями становлять окрему групу в популяції хворих на ВВС і мають особливі потреби. Клініцисти повинні

враховувати специфічні проблеми розвитку, з якими стикаються як пацієнти, так і їхні родини на цьому етапі життя (Ally et al., 2018).

Поведінкові фактори

Загалом ставлення підлітків із ВВС до здоров'я, ймовірно, є сумнішим, ніж в однолітків того самого віку (Reid et al., 2008; Goossens et al., 2013). Однак консультування пацієнтів щодо поведінки, пов'язаної зі здоров'ям, є ключем до подальшого покращення їхніх результатів (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2020). Дотримання балансу між запровадженням терапевтичних заходів для запобігання ускладнень та надмірним навантаженням хворих тим, що вони не схожі на інших підлітків, є важливим (Claessens et al., 2005).

Кардіологічна допомога

Особи, що мають ВВС, зазвичай потребують спостереження протягом усього життя. Перерви в наданні медичної допомоги трапляються у 3,6-62,7% молодих пацієнтів із ВВС та пов'язані з підвищенням частоти ускладнень

і невідкладними повторними втручаннями (Moons et al., 2021; Yeung et al., 2008). Демографічні, специфічні для хворого, соціально-економічні чинники та фактори системи охорони здоров'я відіграють певну роль у виникненні прогалин у належному веденні таких пацієнтів (Goossens et al., 2016). Частота та рівень подальшого догляду мають бути визначені після всебічного обстеження у спеціалізованому медичному центрі з ВВС за можливості (Baumgartner et al., 2014).

Процеси при зміні підходу до ведення осіб із ВВС залежно від віку Доступні дані

Слід зазначити, що рівень доказів стосовно зміни аспектів ведення пацієнтів із ВВС та хронічними захворюваннями залежно від віку доволі низький (Acuna Mora et al., 2019). Особливо бракує даних у країнах із низьким і середнім рівнем доходів. Наразі доступні результати двох досліджень впливу стратегій переходу хворих на ВВС у дорослу категорію. В одному з них було виявлене покращення самоконтролю та кардіологічних знань серед пацієнтів. В іншій роботі затримка

в лікуванні ВВС була меншою, а обізнаність щодо ВВС і навички самопомоги покращилися (Mackie et al., 2018). Окрім того, нині триває проєкт STEP-STONES, в якому вивчають ефективність зміни терапевтичних програм залежно від віку з оцінкою процесу з економічної точки зору (Acuna Mora et al., 2017; Saarijarvi et al., 2019).

Тож хоча дані з ефективності стратегій переходу при ВВС обмежені, підтверджено, що вони здатні покращити знання, рівень самопомоги, безперервність догляду та функціональний статус осіб із ВВС (Lee, Jung, 2019; Gaydos et al., 2020).

Розширення прав і можливостей пацієнтів та їхніх родин

Розширення прав і можливостей хворих на ВВС та їхніх сімей при зміні терапевтичного процесу з огляду на вік є важливим (Bravo et al., 2015). Це відбувається внаслідок спілкування з медичним працівником та взаємного обміну інформацією, пов'язаною із хворобою, що покращує у пацієнта відчуття контролю, самоефективності, здатності справлятися власноруч та досягти змін (Small et al., 2013).

Основна мета розширення прав і можливостей полягає у збільшенні автономності, участі, обізнаності та свідомості пацієнтів, а також розвитку відповідних психосоціальних навичок (Castro et al., 2016). Як наслідок, спостерігаються покращення якості життя хворих, благополуччя та клінічних результатів (Pulvirenti et al., 2014).

Таким чином, розширення прав і можливостей можна розглядати як проміжний результат при зміні ведення хворих на ВВС залежно від віку, який опосередковано покращує кінцеві наслідки лікувальної тактики.

Фази стратегії переходу

Стратегію зміни лікування підлітків із ВВС слід запроваджувати в ранньому підлітковому віці та продовжувати у дорослому. Втручання залежать від віку, але мають бути індивідуалізованими відповідно до стадії розвитку пацієнта (White et al., 2018).

Фаза, що передує перехідному періоду, розпочинається у ранньому підлітковому віці, щоб мати найбільший вплив. Приблизно у віці 12 років пацієнта та батьків/опікунів необхідно ознайомити із запланованим процесом можливих змін тактики лікування. Починаючи з 14 років, потреби підлітка мають бути всебічно оцінені. Наприклад, можна застосувати психосоціальний опитувальник HEADDDSS для підлітків про здоров'я, який дає уявлення про спосіб життя пацієнта і дозволяє зрозуміти його можливості та проблемні аспекти (Goldenring, Rosen, 2004).

Оптимальний вік для переведення підлітків із ВВС у дорослу категорію пацієнтів — 18-19 років, що пов'язано із покращенням результатів (Yassae et al., 2019). Більш ранній перехід у 16-17 років також можливий (Moons et al., 2009;



Рисунок. Загальні аспекти розвитку особистості для підлітків

Heery et al., 2015). При цьому слід враховувати рівень розвитку пацієнтів, знань і навичок, їхні уподобання тощо. Метою є забезпечення подальшого оптимального лікування та допомога хворим інтегруватися у доросле життя.

Усі пацієнти повинні пройти обстеження принаймні один раз у медичному центрі, що спеціалізується на ВВС для дорослих. За відсутності такого закладу хворих слід направляти до лікарів із належним досвідом у сфері терапії ВВС серед дорослих (Edwin et al., 2017). Потім команда фахівців із ведення хворих на ВВС приймає рішення щодо лікування та інтервалів подальшого спостереження (Baumgartner et al., 2014). Контроль безперервності догляду за пацієнтами із ВВС є важливим (Mackie et al., 2019; Gurol-Urganci et al., 2013).

Консультування та освіта

Слід зазначити, що на основі інформації, отриманої в результаті оцінок, пацієнтів варто активно залучати до освітніх та консультаційних заходів. Вони мають охоплювати медичні,

Основні цілі при переведенні підлітків із ВВС у дорослу категорію пацієнтів (Fair et al., 2016; Suris, Akre, 2015)

1. Досягнення оптимальної якості життя
2. Самоорганізація, самодопомога, належна прихильність до терапії
3. Розуміння особливостей хвороби та можливих ускладнень, знання назв препаратів і цілей їх призначення, а також заходів для забезпечення здорового способу життя та профілактичних втручань
4. Відвідування медичних консультацій, зокрема після переходу в дорослу категорію пацієнтів, важливість подальшого спостереження упродовж життя
5. Уникання госпіталізацій без належної причини, екстрених звернень на регулярній основі
6. Запровадження/поліпшення контролю хвороби
7. Отримання належної допомоги вдома та у загальній медичній практиці
8. Задоволеність пацієнта й родини стратегіями переходу підлітка в дорослу категорію, формування довірчих стосунків із медичними працівниками
9. Належна комунікація та підтримка з боку друзів

психосоціальні та поведінкові теми, серед яких (Janssens et al., 2016; Schwerzmann et al., 2020):

1. Лікування ВВС та необхідність медичного спостереження упродовж життя.
2. Дотримання здорового способу життя (наприклад, уникнення вживання алкоголю / психоактивних речовин, куріння) та фізичної активності.
3. Репродуктивні проблеми (наприклад, ризик рецидиву та планування сім'ї).
4. Отримання професійних консультацій.
5. Профілактика ендокардиту.

Постановка цілей і спільне планування / участь у прийнятті рішень щодо терапії є важливими стратегіями для розширення можливостей пацієнтів і забезпечення їхнього належного функціонування у повсякденному житті (Betz et al., 2020; Williams, 2015).

Підлітки із хронічними захворюваннями часто мають потребу зустрітися та поговорити з однолітками, які перебувають у такій самій ситуації (Burstrom et al., 2017; Bomba et al., 2017). Важливо

за можливості сприяти контактуванню пацієнтів з однолітками.

Для батьків зміни стратегії лікування часто є складнішими, ніж для самих підлітків із ВВС, адже вони повинні підлаштувати свою поведінку під нові терапевтичні умови (Moons et al., 2009; Bratt et al., 2018). Підтримка батьків є важливою, оскільки може зменшити стрес і занепокоєння, а також сприяти кращим результатам для пацієнтів, оскільки батьки краще підготовлені для розширення можливостей своєї дитини (Betz et al., 2020).

Висновки

Стратегії переходу підлітків із ВВС у дорослу категорію пацієнтів мають важливе значення. Компоненти терапевтичних програм залежать від доступних ресурсів на локальному рівні. Необхідне забезпечення безперервного лікування хворих на ВВС упродовж життя.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.academic.oup.com



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Антиагреганти та антикоагулянти після ЧКВ: детальніше про дослідження MASTER DAPT

Наразі доступні подальші результати випробування MASTER DAPT щодо скорочення тривалості подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) після проведення чресшкірного коронарного втручання (ЧКВ) у пацієнтів із високим ризиком кровотечі. Попередні дані дослідження висвітлені у минулому випуску.

Основні результати MASTER DAPT були представлені на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2021 р. Вони свідчать про те, що стратегія переходу від ПАТТ до антитромбоцитарної монотерапії лише через один місяць після ЧКВ не поступалася продовженню ПАТТ середньої тривалості 193 дні щодо частоти серйозних побічних серцевих або церебральних подій і асоціювалася із нижчою частотою серйозних чи клінічно значущих кровотеч у загальній когорті пацієнтів, які брали участь у дослідженні; всі вони були класифіковані як такі, що мали високий ризик кровотечі.

Також науковці провели оцінку окремих хворих, які приймали оральні антикоагулянти (ОАК) – 36% популяції, та тих, хто їх не отримував. Цей аналіз представив д. мед. н. **Пітер Смітс** із лікарні Маастад (Роттердам, Нідерланди).

Основні висновки аналізу:

1. Зі скороченням тривалості ПАТТ до одного місяця виникнення ішемічних та чистих подій не відрізнялося у пацієнтів із/без терапії ОАК.

2. Припинення приймання ПАТТ через один місяць та продовження антитромбоцитарної монотерапії значно знижувало ризик клінічно значущої кровотечі в осіб із високим ризиком її виникнення без показань для пероральної антикоагуляції та зменшувало кількість хворих із показаннями для її проведення.

3. Завершення антитромбоцитарної монотерапії через шість місяців після ЧКВ не продемонструвало впливу на ішемічні події або профілактику кровотеч у пацієнтів із показаннями для пероральної антикоагулянтної терапії. Однак значна частка хворих не дотримувалася призначеного режиму і не припинила застосування антитромбоцитарних препаратів через шість місяців, тому це необхідно підтвердити у майбутніх дослідженнях.

У головному дослідженні MASTER DAPT 4579 пацієнтів із високим ризиком кровотечі через місяць після ЧКВ та ПАТТ були рандомним чином розподілені на дві групи: скороченої ПАТТ або нескороченого антитромбоцитарного лікування.

У популяції з показаннями для приймання ОАК хворих через місяць ПАТТ перевели на монотерапію пероральними антикоагулянтами протягом п'яти місяців (скорочена схема), або ж вони продовжували ПАТТ щонайменше два місяці, а потім перейшли на антитромбоцитарну монотерапію до 12 місяців (режим без скорочень).

Пацієнтів без показань для використання ОАК через місяць після ЧКВ та ПАТТ переводили на антитромбоцитарну монотерапію протягом 11 місяців (скорочена схема), або вони продовжували ПАТТ щонайменше п'ять місяців, після чого перейшли на антитромбоцитарну монотерапію (нескорочена схема).

Первинними кінцевими точками через 335 днів після рандомізації було визначено наступні події:

- загальні несприятливі клінічні події (NACE) – комбінована кінцева точка, що включала смерть від усіх причин, інфаркт міокарда, інсульт та кровотечі типу 3-5 за шкалою BARC;
- великі несприятливі серцеві та церебральні події (MACCE) – смерть від усіх причин, інфаркт міокарда та інсульт;
- кровотеча типу 2, 3 або 5 за шкалою BARC.

Результати продемонстрували, що NACE або MACCE не відрізнялися між скороченими та нескороченими схемами антитромбоцитарної терапії у пацієнтів на тлі застосування ОАК або без них.

Кровотечі типу 2, 3 або 5 за BARC відрізнялися несуттєво в осіб, які приймали ОАК. Однак при скороченій стратегії антитромбоцитарного лікування рівень розвитку кровотеч був нижчим у хворих, які не мали показань для приймання ОАК (різниця переважно пояснюється зменшенням кровотеч типу 2 за BARC).

Експерти в цій галузі мали різне тлумачення того, як отримані результати можуть вплинути на клінічну практику.

Як вважає **Девід Каподанно**, д. мед. н. з Університету Катанії (Італія), існує значна статистична взаємодія щодо кровотеч типу 2 згідно з BARC та пероральної антикоагуляції при застосуванні скороченої ПАТТ. Фактично, ризик розвитку кровотечі типу 2 за BARC був значно нижчим лише у групі пацієнтів без показань для лікування ОАК, які застосовували скорочену ПАТТ.

Для осіб, які приймають ОАК, нинішні настанови рекомендують ПАТТ від 1 тижня до 1 місяця, переважно до одного тижня. Таким чином, у випробуванні було перевірено стратегію, яку багато лікарів використовують лише за особливих обставин, таких як гострий коронарний синдром або складне ЧКВ. Щодо інших хворих, важливо пам'ятати, що хоча вони не приймали ОАК, все ж брали участь у дослідженні через інші кваліфікаційні критерії високого ризику кровотечі. Для цієї когорти пацієнтів було виявлено, що один місяць ПАТТ після ЧКВ забезпечував зменшення клінічно значущих невеликих кровотеч порівняно із ПАТТ тривалістю 6-12 місяців без видимих погіршень показників щодо ішемічних подій.

Роберт Бірн, д. мед. н. із приватної лікарні Матер (Дублін, Ірландія), погодився з авторами дослідження стосовно того, що, дійсно, ефекти лікування були загалом послідовними у пацієнтів незалежно від того, чи отримували вони ОАК. За словами доктора, один висновок особливо привернув його увагу. Так, було показано, що у пацієнтів, які отримували ОАК, не було різниці у частоті виникнення кровотеч (тип 2-5 за BARC) між скороченою та нескороченою схемами ПАТТ. Причиною цього могла бути менша кількість хворих у підгрупі. Однак даний висновок відповідає певним результатам рандомізованого дослідження ISAR TRIPLE, в якому також порівнювали скорочену та тривалу схеми ПАТТ у пацієнтів, що отримували ОАК. Подібним чином, вченим не вдалося виявити значної різниці щодо частоти виникнення кровотеч у загальному аналізі.

Ці дані можуть пояснити необхідність тривалішої ПАТТ після, наприклад, складного втручання або втручання з високим ризиком. Справді, подібні висновки щодо NACE, MACCE та загальної смертності у головному дослідженні можна інтерпретувати як підтримання індивідуального підходу до лікування у відповідних умовах клінічного ризику.

При зіставленні результатів MASTER DAPT із даними попередніх досліджень за участю хворих, які приймали ОАК та отримували подвійну порівняно із потрібною антикоагулянтною терапією, Бірн зауважив, що він схильний розглядати один місяць ПАТТ (потенційно на тлі зниження доз ОАК за цей період) як «ласий шматок» для багатьох пацієнтів зазначеної когорти.

Мішель О'Донogh'ю, д. мед. н. із Гарвардської медичної школи (Бостон, США) також прокоментувала цей аналіз як загалом дуже обнадійливий. Вона зазначила, що одним із ключових питань, що виникли в межах MASTER DAPT, було те, чи достатньо для пацієнтів, які не приймають пероральних антикоагулянтів, стратегії скороченої ПАТТ. Нові результати свідчать, що стратегія скороченої ПАТТ, здається, не збільшує імовірності MACCE у хворих із високим ризиком кровотечі після ЧКВ.

Однак д. мед. н. із Дюкського університету (Дарем, США) **Магнус Оман** висловив певні застереження. За його словами, зниження частоти виникнення кровотеч зі скороченням ПАТТ, схоже, більш актуальне для групи пацієнтів, які застосовують парентеральні антикоагулянти, і нині виявляється подвоєння рівня тромбозу стента зі скороченням ПАТТ у цій групі (0,8 vs 0,3%), але це дуже незначні показники. Сьогодні багато клініцистів перейшли на схему, запропоновану у випробуванні AUGUSTUS, із раннім припиненням приймання аспірину та переходом на ОАК протягом року.

Дослідження MASTER DAPT доводить, що можна ще більше скоротити антикоагулянтну терапію у пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі. Однак цей досвід необхідно повторно вивчати в інших дослідженнях, оскільки вибірка хворих, які приймали ОАК, відносно невелика.

За матеріалами www.medscape.com

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



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

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

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 3, по 6 або по 10 blisterів у паці з картоном. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картоном. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у blisterі, по 2 blisterи у паці з картоном.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування: профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32–38 днів; колінного — 10–14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТГВ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморрагічної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з погіршеним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотечі. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СУР3 А4 та Р-рр, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високобієлективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесені Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

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

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

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.



Антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та фібриляцією передсердь

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України (23-24 вересня 2021 року, м. Київ)

Через високий ризик тромбоемболій у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) існує нагальна потреба у застосуванні антикоагулянтної терапії для запобігання розвитку катастрофічних подій. Хоча антагоністи вітаміну К (АВК) історично були стандартом лікування, їх використання обмежене численними взаємодіями із продуктами харчування та іншими препаратами, що асоційовано з частим моніторингом та корегуванням доз. Той факт, що прямі оральні коагулянти (ПОАК) не потребують обтяжливого регулярного контролю, а також мають сприятливіший профіль безпеки й відносно прості схеми дозування, робить їх оптимальною терапевтичною стратегією у пацієнтів із ФП, ішемічною хворобою серця (ІХС) та іншими станами.

Вибір антикоагулянту в осіб із неклапанною ФП та ІХС



Старший науковий співробітник відділу клінічної аритмології та електрофізіології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Таїсія Вячеславівна Гетьман нагадала слухачам, що 2019 р. був запропонований термін «хронічний коронарний синдром» (ХКС), оскільки ІХС є патологією, що постійно змінюється. Зокрема, якщо відбувається загострення, пацієнт може перенести гострий коронарний синдром (ГКС) та/або планову реваскуляризацію. Якщо ж у хворого трапляється ФП, виникає інша клінічна ситуація та, відповідно, інші аспекти менеджменту.

Як відомо, утворення тромбів у пацієнтів, що перенесли реваскуляризацію або ГКС, мають дещо інший генез, ніж за наявності ФП. Адже в основі тромбозу стенту та ГКС лежать білі тромби, які потребують призначення антитромбоцитарної терапії. Було показано, що подвійна антитромбоцитарна терапія краще, ніж ПОАК попереджає тромбоутворення.

Своєю чергою при ФП утворення тромбів потребує застосування ПОАК, зокрема, після стентування завжди постає питання потрібної терапії. При цьому під час та після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) в осіб із ФП слід забезпечити сприятливе співвідношення ризику кровотеч та тромбозів (Cappodano et al., 2017).

Також слід зазначити, що вперше виявлена ФП значно підвищує ризик ішемічного інсульту протягом одного року, але тільки 50% пацієнтів отримують ПОАК (ESC, 2021). Проте останнім часом кількість призначень ПОАК зростає через відмову від АВК у складі подвійної чи потрійної терапії. Це пов'язано із даними таких досліджень на користь використання ПОАК, як:

- PIONEER AF-PCI (ривароксабан, n=2124; 2016);
- RE-DUAL PCI (дабігатран, n=2725; 2017);
- AUGUSTUS ACS/PCI (апіксабан, n=4614; 2019);
- ENTRUST AF PCI (едоксабан, n=1508; 2020).

Зокрема, після завершення дослідження ефективності та безпеки апіксабану до спільних рекомендацій Американської асоціації серця (АНА), Американського коледжу кардіологів (ACC) та Товариства із порушень серцевого ритму (HRS) 2019 р. було додане положення, що при ФП та високому ризику інсульту після стентування коронарної артерії з приводу ГКС двокомпонентна терапія є більш обґрунтованою порівняно із трикомпонентною для зменшення ймовірності кровотеч.

Метааналіз даних чотирьох досліджень із вивчення ПОАК (7927 осіб) дозволив дійти висновку, що ці препарати зумовлюють зниження ризику кровотеч, смерті, інсульту та інфаркту міокарда (ІМ) (Vranckx et al., 2019). Наступний метааналіз (~12 тис. осіб) продемонстрував, що ПОАК у поєднанні з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів без ацетилсаліцилової кислоти (АСК) можуть бути найбільш сприятливим варіантом лікування й оптимальною антитромботичною терапією для більшості пацієнтів із ФП, що піддаються ЧКВ (Lopes et al., 2020).

Післяпроцедурне ведення пацієнтів із ФП та ГКС/ЧКВ

В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020) відновлено необхідність застосування потрібної терапії. Зокрема, йдеться про те, що перевагу слід віддавати ПОАК, при цьому лікування має бути короткотривалим (терміном до 1-го тижня – стандартне та до 1-го місяця – якщо у пацієнта велика ймовірність тромбозу стенту). У разі подвійної терапії пріоритет надається комбінації ПОАК та клопідогрелю терміном до шести місяців (за високого ризику кровотечі)

або до одного року (якщо ризик кровотечі низький), а через 12 місяців хворий має продовжувати монотерапію ПОАК чи АВК (ESC, 2020).

Також було запропоновано стратегії щодо виявлення високих ризиків тромбоутворення. Зазначено, що наявність цукрового діабету, попереднього ГКС / рецидиву ІМ, супутнього захворювання периферичних артерій, раннього ГКС (до 25 років), хронічної хвороби нирок, багатосудинного стентування або попереднього тромбозу стенту при лікуванні антиагрегантів свідчить про високий ризик тромбоутворення та є підставою для призначення тривалої подвійної терапії.

Своєю чергою факторами ризику виникнення кровотечі є артеріальна гіпертензія, порушення ниркової/печінкової функції, інсульт, внутрішньочерепна кровотеча, кровотеча або геморагічний діатез в анамнезі, лабільне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) (у разі терапії АВК), похилий вік (>65 років). Враховуючи ці чинники, було запропоновано стратегію зниження ризику кровотеч, пов'язаних із ЧКВ (ESC, 2020):

1. Доступ через променеву артерію.
2. Застосування інгібіторів протонної помпи у пацієнтів на подвійній антитромботичній терапії (ПАТТ) за підвищеного ризику виникнення кровотечі.
3. Відмова від введення нефракціонованого гепарину пацієнтам на АВК із МНВ >2,5.
4. Попереднє лікування виключно АСК, додавання інгібітора P2Y₁₂-рецепторів при відомій коронарній анатомії.
5. Менша тривалість комбінованої антитромбоцитарної терапії.

Супутнє застосування антиагрегантів у пацієнтів із ФП та ГКС, ЧКВ чи ХКС

Відповідно до загальних рекомендацій для осіб із ФП щодо показань для супутньої антитромбоцитарної терапії, ПОАК мають переваги перед АВК у комбінації з антиагрегантами (І, А). У пацієнтів із високим ризиком виникнення кровотеч (HAS-BLED ≥3) доза ривароксабану 15 мг/добу є кращою за 20 мг двічі на день, а доза дабігатрану 110 мг два рази на добу – за 150 мг двічі на день до тривалої чи супутньої моно- або подвійної антитромбоцитарної терапії для зменшення ймовірності кровотеч (ІІа, В).

У хворих на ФП із показаннями для приймання АВК у комбінації з антиагрегантами дозу АВК слід чітко контролювати відповідно до МНВ 1,0-2,5 та часткового тромбластинового часу >70%.

Антитромботична терапія у хворих після ЧКВ із ФП або іншими показаннями для призначення антикоагулянтів

Згідно з рекомендаціями, в осіб із показаннями для застосування АВК у поєднанні з АСК та/або клопідогрелем інтенсивність дози АВК варто обережно регулювати відповідно до цільових значень МНВ 2,0-2,5 і часткового тромбластинового часу в терапевтичному діапазоні ≥70% (ІІа, В). Подвійна терапія із ПОАК тікагрелом чи прасугрелем може бути розглянута як альтернатива потрібному лікуванню з ОАК, АСК та клопідогрелем у пацієнтів із помірним або високим ризиком тромбозу стенту незалежно від його типу (ІІб, С). Застосування тікагрелору або прасугрелу як компонента потрібної антитромботичної терапії з АСК та ПОАК не рекомендоване (ІІІ, С). Супутнє застосування інгібіторів протонної помпи рекомендоване пацієнтам, що отримують монотерапію АСК, ПАТТ або ПОАК та мають високий ризик шлунково-кишкової кровотечі (І, А).

У європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із ГКС також запропоновані різні стратегії залежно

від ризику кровотеч (ESC, 2020). При цьому стандартними дозуваннями для ПОАК є:

- для апіксабану – 5 мг двічі на добу;
- для дабігатрану – 110 або 150 мг два рази на день;
- для едоксабану – 60 мг/добу;
- для ривароксабану – 15 чи 20 мг/добу.

Пріоритет мають інгібітори P2Y₁₂-рецепторів (клопідогрель) порівняно з АСК. Тікагрелор може бути розглянутий у хворих із високим ішемічним ризиком та низькою ймовірністю кровотеч.

У новій настанові Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) щодо використання ПОАК при ФП зазначено, що пацієнти із плановим ЧКВ мають отримувати потрібне лікування ПОАК + клопідогрель + АСК строком до семи днів, потім – комбінацію ПОАК + клопідогрель до шести місяців, після чого переходять на монотерапію ПОАК. Натомість хворі на ГКС із ЧКВ протягом одного тижня (або місяця) мають застосовувати потрібну терапію ПОАК + тікагрелор + АСК, а через шість місяців – подвійну ПОАК + клопідогрель (якщо потрібна тривала один місяць) або ПОАК + тікагрелор (якщо подвійна тривала один тиждень). Незалежно від періоду потрібного лікування необхідний перехід на комбінацію ПОАК + клопідогрель до одного року, і тільки потім можливе використання монотерапії ПОАК (Steffel et al., 2021).

У пацієнтів із ФП після ГКС/ЧКВ ПОАК призначають у таких стандартних дозуваннях: 5 мг апіксабану двічі на добу, 110 або 150 мг дабігатрану два рази на день, 60 мг/добу едоксабану (دوزи редукуються відповідно до інструкції) та 15 мг/добу ривароксабану (доза редукується до 10 мг при кліренсі креатиніну 30-49 мл/хв).

Щодо апіксабану, дозу слід знизити до 2,5 мг двічі на день відповідно до правила «АВС» за наявності двох критеріїв із наступних:

- А (age/vik) ≥80 років;
- В (body mass / маса тіла) ≤60 кг;
- С (creatinine in serum / креатинін у сироватці) ≥133 ммоль/л, або при кліренсі креатиніну 15-29 мл/хв.

Таким чином, при виборі антитромботичної терапії потрібно обирати оптимальні препарати у належних комбінаціях для ефективного зменшення ймовірності ішемічних подій із мінімальними ризиками кровотеч.

Дослідження AUGUSTUS: ключові висновки



Старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Олег Ігорович Іркін зазначив, що у пацієнтів із неклапанною ФП призначення ПОАК є важливим для запобігання інсульту й системної емболії. При ІМ та ГКС має місце досить великий вплив ФП на летальність: ФП, що наявна до розвитку ІМ або яка виникла під час нього, більш ніж удвічі збільшує смертність у хворих на ІМ (Nabauer et al., 2021).

При цьому механізм розвитку тромбу різний (ESC, 2020):

1. Тромб при ФП супроводжується каскадом протромбіну, тромбіну, фібриногену, фібрину, що утворюють великий червоний тромб, на який мають вплив гепарини, АВК та ПОАК.

2. Тромб, що виникає у коронарних артеріях при ГКС, є переважно тромбоцитарним за рахунок внутрішнього шляху згортання, або змішаним, на який можна впливати антиагрегантами.

Тож коли йдеться про лікування ФП, ГКС і процедуру стентування, слід зважати на баланс між тромбозом та кровотечею. Адже ФП та ГКС підвищують ризик тромбозу, а їх терапія своєю чергою може суттєво збільшувати ймовірність кровотеч.

AUGUSTUS ACS/PCI – міжнародне багатоцентрове рандомізоване випробування, присвячене порівнянню ефективності апіксабану з АВК та АСК із плацебо у хворих на ФП, у котрих розвинувся ГКС та/або було проведено ЧКВ, а також які отримували інгібітор P2Y₁₂-рецепторів.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Слід зауважити, що дизайн цього дослідження радикально відрізнявся від інших, оскільки в ньому оцінювали дві стратегії лікування: застосування апіксабану й АВК у вигляді подвійної та потрійної терапії (Lopes et al., 2018).

У дослідженні взяли участь 4614 пацієнтів із 33 країн. Критеріями включення були ФП (вперше виявлена, персистувальна >6 год), рішення лікаря щодо призначення ПОАК, наявний ГКС або проведення ЧКВ, планове приймання інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів протягом ≥6 місяців. Критерії виключення: протипоказання для ПАТТ, інша причина для застосування АВК (протезний клапан, помірний/тяжкий мітральний стеноз).

Пацієнтів із ФП, які мали ГКС або перенесли ЧКВ, було випадковим чином розподілено на дві групи:

- порівняльне застосування апіксабану (5 мг двічі на добу) або варфарину;
- порівняльне використання АСК чи плацебо протягом шести місяців.

Первинним результатом була велика або клінічно значуща незначна кровотеча. Вторинні наслідки включали госпіталізацію або смерть, а також сукупність ішемічних подій.

Практично у всіх категоріях хворих апіксабан був кращий, ніж АВК за виключенням групи планового стентування, де не спостерігалось значимої достовірності даних. Клінічна ефективність апіксабану не впливала на ризик госпіталізації, смерті та симптомів ішемії в усіх групах.

Розглянувши застосування подвійної та потрійної терапії (наявність або відсутність АСК) при ГКС чи перенесеному ЧКВ, дослідники дійшли висновку, що АСК асоціювалася із достовірно гіршими результатами, тобто спричиняла велику кількість кровотеч. Своєю чергою у пацієнтів із ГКС терапія апіксабаном порівняно з варфарином та лікування із виключенням АСК виявилися найбільш безпечними стратегіями. Аналогічна ситуація спостерігалася у групі осіб із ГКС, які зазнали ЧКВ. При проведенні планової процедури стентування найменшу кількість кровотеч було зафіксовано у підгрупі хворих із виключенням АСК.

Стосовно госпіталізацій та смертності, значущої взаємодії між двома факторами рандомізації щодо первинних або вторинних результатів не спостерігалось.

Велику або клінічно значущу незначну кровотечу було зафіксовано у 10,5% пацієнтів, які отримували апіксабан, порівняно з 14,7% на тлі АВК, а також у 16,1 та 9% хворих груп АСК і плацебо відповідно. Учасники при використанні апіксабану мали меншу кількість госпіталізацій або летальних випадків, ніж у групі АВК (23,5 vs 27,4%) та схожий показник ішемічних подій. У пацієнтів на тлі АСК частота госпіталізації або смерті та ішемічних подій була аналогічна такій у групі плацебо.

Отже, в осіб із ФП та нещодавнім ГКС або ЧКВ, які отримували інгібітор P2Y₁₂-рецепторів, антитромботична схема, що включала апіксабан без АСК, приводила до меншої кількості кровотеч та госпіталізацій без значних відмінностей щодо частоти ішемічних подій, ніж ті, які включали АВК, АСК або обидва препарати.

Зокрема, у хворих зі зниженою функцією нирок були отримані такі результати (Hijazi et al., 2021):

- достовірне зменшення кількості кровотеч при застосуванні апіксабану (без АСК) порівняно з варфарином;
- пацієнти на тлі апіксабану мали нижчі показники за всіма трьома наслідками (госпіталізація, смерть, ішемічні події) у більшості категорій розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ), ніж у групі АВК;
- загалом ефективність і безпека апіксабану були стабільними незалежно від функції нирок порівняно з варфарином, натомість ризик кровотечі при використанні АСК був вищим у всіх категоріях рШКФ.

Для вивчення ефективності й безпеки антитромботичної терапії залежно від ризику інсульту та кровотечі у пацієнтів із ФП та ГКС/ЧКВ в аналіз були включені 4386 пацієнтів (середній вік – 71 рік), з яких 81,7% мали показник CHA₂DS₂-VAsC ≥3, а 66,8% – за HAS-BLED ≥3. Згідно з отриманими даними, частота кровотеч була нижчою на тлі приймання апіксабану порівняно з АВК незалежно від вихідного ризику кровотечі. АСК асоціювалася зі збільшенням кровотеч незалежно від вихідного ризику порівняно із плацебо. Використання апіксабану корелювало з меншою імовірністю госпіталізації чи летальних випадків без значної взаємодії з ризиком інсульту. При цьому не було виявлено різниці щодо наслідків ішемії.

Таким чином, було зроблено висновок, що антитромботичний режим, який включає інгібітор P2Y₁₂-рецепторів та апіксабан, пов'язаний із меншою кількістю кровотеч і госпіталізацій порівняно із застосуванням АВК, АСК чи обох препаратів (Harskamp et al., 2020).

Окрім того, в метааналізі досліджень PIONEER AF-PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI, RE-DUL PCI (n=10234) було показано, що застосування ПОАК у стратегії подвійної терапії (але не потрійної), продемонструвало кращу ефективність та безпеку щодо запобігання виникненню усіх видів кровотеч. Що стосується ішемічних подій, лише частота тромбозу стенту була достовірно нижчою при застосуванні потрійної терапії (Gargiulo et al., 2019). Максимальний ризик розвитку тромбозу стенту припадав на перші 30 днів після ГКС / процедури стентування (Bailey et al., 2019).

Відповідно до європейських рекомендацій, алгоритм антитромботичної терапії у хворих на ГКС без елевації сегмента ST та ФП, а також перипроцедурна стратегія для пацієнтів із ФП, яким заплановано ЧКВ із приводу ГКС без елевації сегмента ST, передбачають призначення потрійної комбінації ПОАК + АСК + інгібітор рецепторів P2Y₁₂ (Kollet et al., 2020).

Після перипроцедурної терапії та виписки пацієнта зі стаціонара призначають подвійну комбінацію ПОАК + бажано інгібітор P2Y₁₂-рецепторів. За високого геморагічного ризику тривалість подвійного лікування становить шість місяців, після чого призначають монотерапію ПОАК. У разі високого ішемічного ризику для попередження тромбозу стенту протягом одного місяця застосовують потрійну терапію. Це є очевидним висновком дослідження AUGUSTUS, в якому було показано, що протягом місяця відбуваються усі тромбози стенту, після чого призначають подвійну терапію ПОАК + інгібітор рецепторів P2Y₁₂.

Висновки

1. ФП асоційована із майже двократним підвищенням ризику ІМ.
2. Пацієнти із ФП, які потребують призначення ПАТТ при ГКС (або перенесеному ЧКВ), є категорією високого тромботичного та геморагічного ризику.
3. Апіксабан широко вивчений в осіб із ФП та супутньою патологією (зокрема ІХС) та має додаткові переваги сприятливого кардіоваскулярного профілю.

Підготувала **Олександра Демецька**

Статтю надруковано за підтримки компанії «Пфайзер»

PP-ELI-UKR-0170



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Відмова від цукру знижує ризик серцево-судинних захворювань

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основним тягарем ХХІ ст. та однією з головних причин смерті в усьому світі. У новому міжнародному дослідженні було виявлено, що відмова від цукру може значно знизити ризик розвитку ІХС як потенційно небезпечного для життя захворювання.

Група фахівців із Массачусетської лікарні загального профілю (MGH), Школи науки і політики харчування Фрідмана при Університеті Тафтса, Гарвардської школи громадської охорони здоров'я Т.Х. Чана та Нью-Йоркського департаменту охорони здоров'я і психічної гігієни (NYC DOH, США) створила модель, що дозволяє побачити наслідки зниження споживання цукру, а також його впливу на організм людини. Вчені дійшли висновку, що скорочення вживання цукру лише на 20% з упакованих продуктів та на 40% із напоїв може запобігти 2,48 млн випадків таких кардіоваскулярних ускладнень, як інсульт, інфаркт і зупинка серця.

Споживання цукровмісних продуктів і напоїв тісно пов'язане з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу і захворюваннями серцево-судинної системи, які є основною причиною смерті. Своєю позицією щодо впровадження програми зниження щоденного вживання цукру поділився доктор **Dariush Mozaffarian**, співавтор дослідження і декан Школи науки і політики харчування Фрідмана при Університеті Тафтса (США). Він зауважив, що цукор – одна з найбільш очевидних добавок у продуктах харчування, які необхідно скоротити до розумних меж. Результати проведеної роботи свідчать про те, що настав час для реалізації національної програми із добровільними цілями щодо зниження цукру, яка може забезпечити значне поліпшення здоров'я людей і зменшення витрат на охорону здоров'я менше ніж за 10 років.

Доктор **Frank Hu** поділився висновками свого 15-річного дослідження, в якому було підтверджено згубний вплив надмірного вживання цукру на серце. Люди, які отримували від 17 до 21% калорій із доданого цукру, мали на 38% вищий ризик смерті від серцево-судинних захворювань порівняно з тими, хто споживав 8% калорій. Доктор Ну підсумував, що чим вище споживання доданого цукру, тим більша ймовірність розвитку кардіоваскулярних патологій.

За матеріалами www.express.co.uk

Функціональний дефіцит заліза може підвищувати ризик кардіоваскулярних патологій

При низькому рівні заліза в організмі серце має працювати інтенсивніше, що може призвести до швидкої стомлюваності, задишки, збільшення ймовірності серцевих нападів та інсультів. У новому дослідженні вчені протягом понад 10 років спостерігали за 12164 особами без кардіологічної патології, щоб з'ясувати, як дефіцит заліза впливає на ризик розвитку хвороб серця.

На початку дослідження середній вік учасників становив 59 років. Майже дві третини з усіх обстежуваних мали функціональний дефіцит заліза. За період спостереження було зареєстровано 2212 випадки смерті, зокрема 573 – від серцево-судинних (СС) причин.

Вчені виявили, що особи із функціональним дефіцитом заліза на 24% частіше страждають на ІХС, мають на 26% більшу ймовірність померти від серцевих нападів або інших СС-причин

та на 12% – від будь-якої причини. Натомість зв'язку між функціональним дефіцитом заліза та інсультом не простежувалося. Загалом функціональний дефіцит заліза в осіб середнього віку пояснює 5,4% усіх смертей, 11,7% – від СС-причин та 10,7% – новодіагнованих випадків ІХС. Отримані результати демонструють зв'язок дефіциту заліза із СС-подіями, але не підтверджують, що саме він є їх основною причиною.

Як відомо, перевантаження залізом може призвести до нудоти і блювання, а у тяжких випадках – внутрішньої кровотечі та відмови органів. Натомість здорове харчування, що включає широкий спектр продуктів, багатих на залізо, таких як яловичина, мідії, устриці, птиця, риба, бобові та листові зелені, зазвичай забезпечує достатній рівень заліза без потреби в харчових добавках.

За матеріалами www.medscape.com

Заява АНА щодо стратегії пропагування здорового способу життя

У нових рекомендаціях Американської асоціації серця (АНА) запропоновані стратегії та практичні поради лікарям щодо пропаганди здорового способу життя у щоденній клінічній практиці. До факторів, що допомагають зберегти нормальне функціонування серцево-судинної системи, належать відмова від куріння, регулярна фізична активність, здорове харчування, контроль холестерину, артеріального тиску та рівня глюкози у крові.

Автори вважають, що при прогнозуванні тривалості життя слід враховувати соціальні детермінанти здоров'я, а також незадоволені потреби у галузі охорони здоров'я, пов'язані з соціальними проблемами, надмірну вагу та ожиріння, які впливають на ризик серцево-судинних захворювань. Із використанням «моделі 5А» – оцінювати (assess), радити (advise), погоджуватися (agree), допомагати (assist) та організовувати (arrange), клініцистам запропоновано найкращі комунікативні практики для надання орієнтованої на пацієнта допомоги щодо здорового способу життя при кожному відвідуванні.

Зокрема, робоча група АНА рекомендує використовувати підхід «спитай – розповідай – спитай». Так, спершу необхідно попросити у пацієнта дозволу дати йому пораду («спитай»). Далі – давати чіткі поради та усунути будь-які інформаційні прогалини/омани («розповідай»). Щойно буде досягнуте загальне розуміння особистого ризику для здоров'я, слід поставити запитання для визначення, яких дій пацієнт хоче вжити, аби змінити свою поведінку щодо власного здоров'я («спитай»).

Зміна ставлення до здоров'я – безперервний процес, і організація подальшої лікарської підтримки важлива для досягнення значущих та стійких змін. Щоб якомога продуктивніше використати час консультування (який зазвичай є не дуже тривалим), АНА пропонує лікарям застосовувати сучасні медичні технології, такі як програми для смартфонів та лічильники кроків.

У рекомендаціях також викладені міркування щодо консультування стосовно зміни поведінки, пов'язаної зі способом життя під час вагітності, дитинства та юнацтва, а також у більш зрілому віці. Це життєві етапи, протягом яких спосіб життя суттєво впливає на ризик серцево-судинних захворювань.

За матеріалами www.medscape.com

Амбулаторне моніторування електрокардіограми

Редакція медичної газети «Здоров'я України», тематичного номера «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» продовжує знайомити наших читачів із ґрунтовним і детальним підручником «Функціональна діагностика» за редакцією д. мед. н., професора О.Й. Жарінова, д. мед. н., професора Ю.А. Іваніва та к. мед. н., доцента В.О. Куця. Пропонуємо до вашої уваги розділ «Амбулаторне моніторування електрокардіограми» II частини «Функціональні проби. Амбулаторне моніторування ЕКГ і артеріального тиску».

Одним із найпоширеніших і доступних сучасних методів функціональної діагностики є холтерівське (амбулаторне, добове) моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ) — тривала реєстрація ЕКГ в умовах повсякденної активності пацієнта з подальшим аналізом отриманих даних. Метод названо на честь американського дослідника Нормана Холтера, який запровадив радіоелектрокардіографію і вперше здійснив тривалу реєстрацію ЕКГ.

Основна ідея амбулаторної ЕКГ — збільшити тривалість та забезпечити можливість реєстрації ЕКГ в умовах звичайної добової активності пацієнта. Це дає змогу кардинально підвищити чутливість ЕКГ-методу в діагностиці порушень серцевого ритму і провідності. З огляду на поєднання неінвазивності та високої інформативності, можливостей використання у стаціонарних і амбулаторних умовах, ХМ ЕКГ широко застосовують для:

- діагностики порушень ритму та провідності серця, ішемічної хвороби серця (ІХС);
- оцінки ефективності лікування серцево-судинних захворювань.

У багатьох клінічних ситуаціях діагностичні можливості безперервного 24- або 48-годинного моніторування ЕКГ обмежені через фіксовану тривалість дослідження і нечасте виникнення клінічних симптомів. З огляду на це, значну увагу привертають також нові технології амбулаторного фрагментарного моніторування ЕКГ, які забезпечують:

- можливість необмеженого збільшення тривалості реєстрації сигналу ЕКГ;
- точнішу оцінку змін ЕКГ у момент виникнення клінічних симптомів;
- зворотний зв'язок лікаря і пацієнта.

Розглянемо можливості й обмеження амбулаторного моніторування ЕКГ порівняно з іншими методами діагностики аритмій серця та ІХС, методологічні аспекти дослідження й інтерпретації отриманих даних.

Еволюція холтерівського моніторування ЕКГ

Звичайна ЕКГ, знята на одноканальному електрокардіографі (не менш ніж чотири серцеві цикли у кожному відведенні), містить приблизно 50 комплексів PQRS, а тривалість реєстрації ЕКГ рідко перевищує одну хвилину. При ХМ ЕКГ запис здійснюється безперервно протягом 1440 хв, і для аналізу отримують близько 100 тис. комплексів QRS. Отже, тривалість спостереження за серцевою діяльністю при ХМ ЕКГ майже у 1500 разів більша, ніж при реєстрації звичайної ЕКГ.

На відміну від короткострокової реєстрації ЕКГ, тривале моніторування ЕКГ дозволяє (Crawford et al., 1999):

1. Проаналізувати зв'язок аритмій та клінічної симптоматики, зокрема синкопальних станів.
2. Виявити минулі порушення серцевого ритму в пацієнтів із відповідними клінічними симптомами.
3. Зареєструвати моменти початку та припинення пароксизмів, що дозволяє визначати механізми виникнення аритмій і здійснювати диференціальну діагностику.
4. Кількісно та якісно оцінити аритмії, що важливо для стратифікації ризику.
5. Встановити залежність виникнення аритмій від недостатності коронарного кровопостачання.
6. Кількісно оцінювати ефективність та безпеку медикаментозного лікування аритмій.

7. Оцінити функціонування імплантованих пристроїв: електрокардіостимуляторів та кардіовертерів-дефібриляторів.

Однак не у всіх випадках ХМ ЕКГ — єдиний можливий метод розв'язання вказаних завдань. У багатьох клінічних ситуаціях для діагностики та оцінки порушень серцевого ритму достатньо здійснити запис ЕКГ у 12 відведеннях або нетривале моніторне спостереження. І навпаки, у певних категорій пацієнтів тривалість обстеження при ХМ ЕКГ недостатня через нечасте виникнення клінічних симптомів. Це зумовлює потребу в застосуванні тривалішого фрагментарного моніторування ЕКГ або «агресивніших» методів дослідження (як-то навантажувальні проби, черезстраховідне або внутрішньосерцеве електрофізіологічне дослідження, оцінка барорефлекторної чутливості, коронарографія тощо).

Удосконалення методу ХМ ЕКГ протягом уже понад 55 років переважно спрямоване на забезпечення зручності обстеження, покращання якості запису, збільшення кількості відведень та тривалості дослідження, доповнення алгоритмів автоматичного аналізу додаткових параметрів, забезпечення можливості передачі сигналу ЕКГ телефоном або через мережу інтернет тощо. Замість радіореєстратора масою 40 кг, який закріплювався на спині хворого, наразі використовують сучасні реєстратори з цифровими носіями інформації, масу яких уже зменшено до 80–100 грамів. Об'єм інформації на дискових реєстраторах вимірюється вже десятками гігабайтів.

На додачу, зменшилася кількість артефактів, викликаних фізичною активністю хворого та впливом різноманітних електромагнітних полів. З'явилася можливість одночасної реєстрації кількох (за потреби — 12) відведень, що підвищує інформативність ХМ ЕКГ у діагностиці ІХС та деяких порушень серцевого ритму. Тривалість реєстрації сигналу в сучасних системах моніторування ЕКГ збільшилася від 24 год до кількох років (із використанням імплантованих пристроїв). Збільшення тривалості дослідження дозволяє оцінити умови виникнення багатьох порушень ритму, їх особливості, а також ЕКГ-феномени, які з'являються при відновленні ритму, що важливо для визначення лікувальної тактики.

Окремими напрямками тривалого моніторування ЕКГ є кількісна характеристика циркадних коливань частоти серцевих скорочень (ЧСС) і аритмій серця, показників варіабельності серцевого ритму (ВСР), відхилень сегмента ST, оцінка функції електрокардіостимулятора, тривалості та коливань корегованого інтервалу QT. Важливим кроком на шляху еволюції методу стало поліфункціональне моніторування, при якому, крім ЕКГ, реєструють рівень артеріального тиску (АТ) та інші фізіологічні параметри.

Методика холтерівського моніторування ЕКГ

Пристрій для ХМ ЕКГ повинен забезпечити:

- тривалий запис ЕКГ в умовах звичайної добової активності хворого;
- відтворення зареєстрованих сигналів;
- обробку та інтерпретацію отриманих даних.

Більшість сучасних систем ХМ ЕКГ складаються з реєстратора, відтворювального та аналізуючого пристроїв. Реєстратор прикріплюється до тіла обстежуваного на весь період моніторування і живиться енергією акумуляторних батарей. Найчастіше в реєстраторі міститься знімний носій інформації, на який здійснюється запис ЕКГ.

У сучасних системах ХМ ЕКГ носієм інформації переважно є флеш-карта (цифровий режим реєстрації сигналу). На більшості реєстраторів є кнопка для пацієнта, так званий маркер події, на яку обстежуваний натискає у разі появи певних симптомів. Реєстратори містять вмонтований калібратор мілівольта та кварцовий годинник. Після закінчення реєстрації дані переносяться на комп'ютер зі спеціальними програмами для обробки та інтерпретації сигналу ЕКГ.

Безпосередній контакт реєстратора з тілом пацієнта здійснюється за допомогою електродів. У електродах для середнього і тривалого спостереження використовується основа зі спіненого поліетилену, що забезпечує непроникність поля контакту для інших рідин. Основними компонентами гелю є вода і хлорид калію. Для добового спостереження можна застосовувати гель із більшим ступенем плинності, яким просочується мікропориста губка з поролону. Для тривалого спостереження краще застосувати желеподібний гель. Якщо на шкірі обстежуваного в місцях планованого накладання електродів є волоссяний покрив, його потрібно ретельно згладити. Далі шкіру пацієнта слід обробити 70% спиртом або ацетоном і протерти спеціальною губкою чи абразивною пастою з метою знежирення. Це забезпечить зменшення опору шкіри, що покращить якість запису та запобігатиме відставанню електрода під час рухової активності обстежуваного.

Для оптимальної реєстрації ЕКГ опір між електродами і шкірою обов'язково має бути однаковий у всіх відведеннях під час моніторування, тому потрібно використовувати електроди лише одного типу. Електроди з'єднуються з реєстратором за допомогою спеціальних екранованих проводів, довжина яких повинна становити не менш ніж 85–95 см. При встановленні реєстратора проводи потрібно прикріпити пластирем до тіла пацієнта у вигляді петлі. Це забезпечить кращу амортизацію натягу електродів при рухах. Якщо обстежуваний під час своєї звичайної добової активності перебуває у спекотних приміщеннях, усі електроди потрібно додатково закріпити широкою смужкою пластиру. Пацієнта варто попросити перед сном надягнути тисну натільну білизну.

Для ХМ ЕКГ застосовують двополюсні відведення. Із двох електродів один є активним (+), інший — пасивним (–). Накладати електроди на тіло пацієнта потрібно в місцях, де не розташовані великі групи м'язів, щоб уникнути деформації сигналу під час звичайної активності, тремтіння м'язів та дихальних рухів. Окрім кількох пар реєструвальних електродів, при моніторуванні завжди використовують ще один, «нульовий» електрод, який прикріплюють у правій епігастральній ділянці; він дозволяє зрівноважити потенціали між реєстратором та тілом пацієнта.

Кількість відведень, яку застосовують при моніторуванні ЕКГ, залежить від технічних можливостей пристрою та мети обстеження. До 1990-х рр. запис був можливим лише в одному відведенні. Сьогодні найчастіше здійснюють запис ЕКГ у двох або трьох відведеннях, хоча вже розроблені пристрої для реєстрації ЕКГ у 12 і навіть більше відведеннях. При ХМ ЕКГ найчастіше використовують модифіковані грудні відведення CS-1 і CM-5 (рис. 1).

Запис, зареєстрований у відведенні CM-5 (негативний електрод у правій підключичній ділянці, позитивний — у позиції V₃), приблизно відповідає ЕКГ у V₅, іноді також — у II стандартному відведенні. У цьому відведенні найкраще видно зубець R,



О.Й. Жарінов



Ю.А. Іванів



В.О. Куць

який у нормі вищий, ніж T. У відведенні CM-5 також добре видно зміни сегмента ST, які відображають порушення процесів реполяризації в передньобічній ділянці лівого шлуночка (ЛШ).

Відведення CS-1 (негативний електрод у лівій підключичній ділянці, позитивний — у позиції V₁) відповідає відведенню V₁. У цьому відведенні добре візуалізується зубець R, що має значення у виявленні надшлуночкових аритмій (Дабровські та співавт., 2000). Це відведення важливе також для аналізу порушень внутрішньошлуночкової провідності.

Для ХМ ЕКГ використовують й інші відведення:

- CM-2: (–) ліва підключична ділянка, (+) позиція V₂;
- CM-3: (–) ліва підключична ділянка, ближче до груднини, (+) позиція V₃;
- IS: (–) ліва підключична ділянка, (+) лівий кульшовий суглоб;
- відведення, які відтворюють триосовову систему Франка:
 - X: (–) позиція V_{6R}, (+) позиція V₆;
 - Y: (–) верхня частина груднини, (+) мечоподібний відросток;
 - Z: (–) позиція V_{8R}, (+) позиція V₁ або V₂;
- відведення за Небом:
- D: (–) друге міжребер'я справа, (+) позиція V₇;
- A: (–) друге міжребер'я справа, (+) позиція V₄;
- I: (–) позиція V₇, (+) позиція V₄.

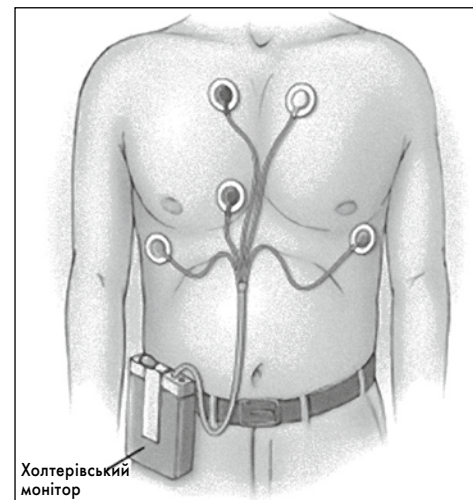


Рис. 1. Позиції електродів при реєстрації грудних відведень CS-1 і CM-5

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Загалом із метою діагностики порушень ритму достатньо двох відведень, осі яких перетинаються під прямим кутом або є близькими до цього. Водночас для діагностики ішемії міокарда потрібно виконувати не менш ніж три відведення, які могли б якомога повніше відображати хід процесів реполяризації у стінках міокарда ЛШ.

Після встановлення електродів здійснюють функціональну пробу, яка дозволяє перевірити якість контакту електродів із тілом пацієнта. На монітор комп'ютера виводять ЕКГ, яка послідовно записується в різних положеннях тіла пацієнта: стоячи, сидячи, лежачи на спині, на боці та під час глибокого дихання. Ця процедура дозволить при подальшому аналізі відрізнити позиційні відхилення сегмента ST від ішемічних.

У сучасній клінічній практиці ХМ ЕКГ є одним із ключових методів діагностики порушень ритму і провідності серця. Для виявлення більшості аритмій достатньо 24-годинного періоду моніторингу. Для діагностики порушень ритму, які трапляються з періодичністю 1-2 рази на місяць і частіше, але не щодня, слугують реєстратори із фрагментарним режимом запису. Вони активуються обстежуваним у момент виникнення певних симптомів. Існують також пристрої, які ведуть запис постійно, але зберігають у пам'яті лише ділянки ЕКГ, пов'язані з активацією кнопки — маркера події. Вибіркове моніторування ЕКГ може тривати протягом 30-40 діб.

Зазначимо, що за умов широкого застосування коронарографії та методів оцінки перфузії міокарда користь ХМ ЕКГ для діагностики ІХС обмежується лише окремими клінічними ситуаціями.

Під час процедури ХМ ЕКГ хворі обов'язково ведуть запис усіх подій та відчуттів, які у них з'являються. Важливо вказати:

1. Види занять (як-то сон, лікувальні процедури, прогулянка, водіння автомобіля, фізичне навантаження, стрес).
2. Суб'єктивні відчуття (біль, задишка, серцебиття, запаморочення, слабкість, неприємні відчуття у грудній клітці); при виникненні болю потрібно вказати його характер (стискаючий, колючий, пекучий, ниючий, тупий), локалізацію, іррадіацію та тривалість, а також обставини, за яких біль виник і припинився.
3. Застосування ліків (назва, доза препарату і час приймання).
4. Точний час початку і закінчення суб'єктивних відчуттів та видів діяльності.

Після завершення обстеження вся інформація переноситься на комп'ютер, де відтворюється за допомогою спеціальних програм. Здійснюються аналіз серцевого ритму та ідентифікація подій, зокрема екстрасистол, епізодів тахі- та брадіаритмій, ішемічних змін сегмента ST. Основа аналізу ЕКГ — ідентифікація нормального комплексу QRS та інтервалів RR. Диференціацію комплексів QRS шлуночкового

походження і артефактів від комплексів надшлуночкового походження виконують за «коефіцієнтом ширини», який являє собою співвідношення площі комплексу до довжини його контура. Коефіцієнт ширини найбільший у комплексах QRS шлуночкового походження, проміжний — у надшлуночкових комплексах, найменший — у випадку артефактів (рис. 2).

Для виявлення екстрасистол при автоматичній обробці сигналу ЕКГ використовують також коефіцієнт передчасності (КП) — відношення різниці між базовим (RRn) і передекстрасистолічним інтервалом RR (RRex) до базового інтервалу RR (рис. 3). Скорочення вважають передчасним, якщо цей показник перевищує 20%.

Будь-яке виявлене відхилення ритму або процесів реполяризації обов'язково виносяться комп'ютером для розгляду дослідником. Критерії, які використовують для інтерпретації даних ХМ ЕКГ, істотно відрізняються від таких оцінки звичайної ЕКГ у спокої. Зокрема, у стандартному протоколі аналізу даних ХМ ЕКГ застосовують такі визначення: брадикардія — ЧСС <60/хв, тахікардія — ЧСС >120/хв, пауза — інтервал RR >2000 мс, тривалість розширеного комплексу QRS >120 мс, коефіцієнт передчасності екстрасистол — понад 20%, поріг зміщення сегмента ST >0,1 мВ, відстань від точки J для оцінки глибини депресії сегмента ST — 60 мс після комплексу QRS, мінімальна тривалість окремого епізоду відхилення сегмента ST — 60 с.

При аналізі можуть використовуватися також додаткові протоколи обробки, наприклад, для ЕКГ із постійно розширеним комплексом QRS при повній блокаді ЛНПГ. Сучасні програми обробки даних ХМ ЕКГ забезпечують можливість мануального (ручного) вимірювання тривалості інтервалів і сегментів комплексу PQRS, а також оцінки тривалості пауз та коротких пароксизмів тахікардії (рис. 4).

Лікар ознайомлюється з результатами автоматичного аналізу і здійснює контрольний перегляд виділених комп'ютером подій. У разі потреби він виконує корекцію результатів автоматичного аналізу, оскільки при ідентифікації подій комп'ютерною програмою можливі помилки. За наявності великої кількості артефактів дослідник має приділити увагу відокремленню їх від істинних порушень ритму. Тільки після видалення всіх артефактів можлива правильна якісна і кількісна оцінка порушень ритму. Пізніше дані моніторингу порівнюються із суб'єктивними відчуттями хворого, тривалістю та інтенсивністю фізичних навантажень й іншими видами життєдіяльності, занесеними у щоденник.

Основні показники серцевого ритму в нормі

Єдиних нормативів для оцінки показників серцевого ритму у здорових людей на цей час не існує. Протягом доби майже у всіх обстежуваних спостерігаються відхилення від тих величин, які вважаються нормою при аналізі звичайної ЕКГ (табл. 1).

Під час фізичних навантажень ЧСС може значно перевищувати показник 90-100/хв і навіть досягати 150-200/хв, а під час глибокого сну, особливо у тренуваних молодих людей і спортсменів, — знижуватися до ≤40/хв (Макаров, 2003).

Частою знахідкою при аналізі добової ЕКГ є поодинокі надшлуночкові та шлуночкові екстрасистолі. Вночі, при підвищеній активності блукаючого нерва, можуть спостерігатися міграція водія ритму в передсердях та паузи між сусідніми серцевими скороченнями тривалістю до 2 с (Макаров, 2003). У здорових дітей і підлітків частими знахідками при ХМ ЕКГ є атріовентрикулярна (АВ) блокада І ступеня та епізоди АВ-блокади ІІ ступеня 1-го типу, особливо під час сну. Інколи у здорових осіб уночі спостерігаються епізоди синоатріальної (СА) блокади ІІ ступеня 1-го типу.

Загалом частота синусового ритму у здорових осіб може коливатися протягом доби в діапазоні від 40 до 180 за хвилину. Для диференціації фізіологічних і патологічних змін ЧСС враховують показники середньої, мінімальної та максимальної ЧСС за 24 год і в різні періоди доби (вдень — в активний та вночі — у пасивний період), а також під час виконання фізичних навантажень.

Середня ЧСС у нормі становить:

- в активний період доби — 70-100/хв;
- під час сну — 55-70/хв.

У здорових молодих людей, спортсменів, а також інших осіб, які регулярно виконують значні фізичні навантаження, показники ЧСС у різні періоди доби можуть бути меншими. Крім того, в чоловіків ЧСС у різний час доби в нормі дещо нижча, ніж у жінок.

Рівень фізичного навантаження під час ХМ ЕКГ істотно нижчий, ніж при здійсненні навантажувальних проб. Якщо до протоколу ХМ ЕКГ спеціально вводять інтенсивні навантаження (ходьбу сходами), три чверті здорових осіб досягають 70% від максимальної ЧСС. Таким чином, нездатність до підвищення ЧСС до бажаного рівня набуває діагностичного значення. Нерідко максимальної, а також субмаксимальної ЧСС тяжко досягти у пацієнтів старших вікових груп. У цих випадках оцінюють ЧСС, досягнуту на тлі повсякденної фізичної активності. В нормі вона повинна становити не менш як 90-100/хв.

За наявності брадикардії підрахунок ЧСС потрібно здійснювати за 10 с, інколи — навіть за 1 хв. Наголосимо, що паузи тривалістю до 1,5 с спостерігаються у 31-68% здорових осіб, 1,5-2 с — у 25%, понад 2 с — у 1-4% здорових молодих чоловіків.

Співвідношення величин середньої ЧСС в активні та пасивні години називається циркадним індексом. У нормі цей показник становить від 1,22 до 1,45 (Malik, Samt, 1995; Дабровські та співавт., 2000; Макаров, 2013). Зменшення циркадного індексу характерне для багатьох хвороб, які асоційовані з порушеннями вегетативної іннервації серця, наприклад інфаркту міокарда (ІМ), хронічної серцевої недостатності (СН), цукрового діабету. Показник циркадного індексу може також

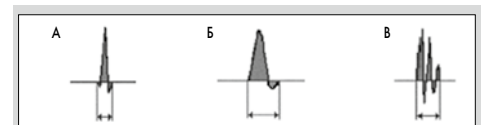


Рис. 2. Визначення коефіцієнта ширини суправентрикулярного комплексу QRS (А), комплексу QRS шлуночкового походження (Б) і артефакту (В)



Рис. 3. Визначення коефіцієнта передчасності

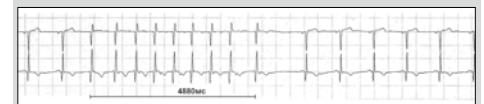


Рис. 4. Приклад ручного вимірювання тривалості короткого пароксизму надшлуночкової тахіаритмії

знижуватися при стійкій синусовій брадикардії, яка зберігається протягом усієї доби, зокрема на тлі синдрому слабкості синусового вузла, або стійкій синусовій тахікардії, зумовленій підвищенням тону симпатичної нервової системи. При цьому підвищення циркадного індексу відображає збільшення чутливості Р-клітин синусового вузла до симпатoadреналових впливів.

Така ситуація може спостерігатися як наслідок підвищення симпатичного тону в активний період доби, так і виразної ваготонії у пасивний (ваготонічної дисфункції синусового вузла). Диференціація вказаних феноменів, яку здійснюють за показниками середньої ЧСС у різні періоди доби, важлива для вибору оптимального лікування.

У багатьох здорових осіб під час ХМ ЕКГ спостерігається синусова аритмія — синусовий ритм із коливаннями тривалості послідовних інтервалів RR більш ніж на 15%. Синусова аритмія характерніша для молодих людей, ніж осіб похилого віку. При коливаннях тривалості послідовних інтервалів RR >50% потрібно проводити диференціальну діагностику із СА-блокадою ІІ ступеня 1-го типу, а 100% і більше — із СА-блокадою ІІ ступеня 2-го типу або зупинкою синусового вузла. При цьому зважають на інші ЕКГ-ознаки порушень СА-провідності. Більш ніж у половини здорових осіб уночі спостерігається міграція водія ритму в передсердях. Водночас міграцію водія ритму до АВ-вузла розглядають як патологічну.

Незважаючи на можливість реєстрації порушень ритму в здорових осіб, факт виявлення деяких аритмій під час ХМ ЕКГ не дозволяє вважати пацієнта здоровим, навіть за повної відсутності скарг. Такими аритміями є шлуночкова тахікардія, надшлуночкова тахікардія, фібриляція/тріпотіння передсердь, паузи тривалістю більш як 2,5-3 с, епізоди АВ-блокади ІІ ступеня 2-го типу або ІІІ ступеня, епізоди зупинки синусового вузла, активного або пасивного передсердного, вузлового та ідіовентрикулярного ритмів. При виявленні цих аритмій пацієнти потребують подальшого обстеження та відповідного лікування.

Дослідження варіабельності серцевого ритму

Чутливим відображенням впливів вегетативної нервової системи (ВНС) на роботу серця є оцінка варіабельності серцевого ритму (ВСР) — вираження коливань частоти серцевого ритму навколо її середнього рівня. Усі методи аналізу ВСР поділяються на три групи (Бобров та співавт., 1999):

- дослідження загальної ВСР (часовий аналіз);
- дослідження періодичних складових ВСР (спектральний аналіз);
- геометричні методи аналізу ВСР.

Основа часового аналізу ВСР — статистична оцінка змін тривалості послідовних інтервалів RR (або NN — normal-to-normal), які відбуваються протягом певних проміжків часу.

Табл. 1. Орієнтовні вікові особливості виявлення порушень ритму та провідності при 24-годинному ХМ ЕКГ у здорових осіб

Порушення ритму та провідності	Вікові підгрупи				
	0-15	16-30	31-40	41-60	>60 років
Нічна брадикардія	Не менш ніж 40/хв	30-40/хв	Не менш ніж 40/хв	Не менш ніж 40/хв	Не менш ніж 40/хв
Атріовентрикулярна блокада	2-го ступеня, Мобітц І	2-го ступеня, Мобітц І	1-го ступеня	1-го ступеня	1-го ступеня
Тривалість інтервалу RR	Не більш ніж 3 с	Не більш ніж 3 с	Не більш ніж 2 с	Не більш ніж 2 с	Не більш ніж 2 с
Синусова аритмія	Часто	Часто	Іноді	Іноді	Іноді
Надшлуночкові екстрасистолі	До 50/добу	До 50/добу	До 50/добу	50-100/добу	100-1000/добу
Надшлуночкова тахікардія	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Іноді
Поодинокі шлуночкові екстрасистолі	Ніколи	10-50/добу	50-100/добу	50-100/добу	100-500/добу
Поліморфні шлуночкові екстрасистолі	Ніколи	Іноді	Іноді	Іноді	Іноді
Спарені шлуночкові екстрасистолі	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Іноді
Шлуночкова тахікардія	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи

Примітка: Адаптовано за А. Дабровські та співавт., 2000.

Зокрема, ступінь коливань ЧСС протягом невеликих проміжків часу найкраще оцінювати за показниками гMSSD (корінь квадратний із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів RR, мс) та pNN50 (відсоток сусідніх синусових інтервалів RR, які відрізняються більш ніж на 50 мс, %). Вважають, що ці показники переважно визначаються активністю парасимпатичного відділу ВНС та відображають ступінь виразності синусової аритмії.

Для оцінки повільніших коливань ЧСС найпоширенішим є показник SDNN (стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів RR, мс), який залежить від активності парасимпатичного і симпатичного відділів ВНС та характеризує вегетативний баланс загалом. Оцінка SDNN не дозволяє диференціювати вплив окремих компонентів ВНС. Значення SDNN залежить від тривалості моніторингування ЕКГ. Згідно з узгодженими міжнародними рекомендаціями, найкраще відтворюваним та найбільш цінним є показник SDNN протягом 24 год.

Використовують також інші стандартизовані показники ВСР: SDANN (стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів RR протягом 5-хвилинних інтервалів, мс) (рис. 5) та SDNNindex (середнє зі стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів RR протягом 5-хвилинних інтервалів, мс) (табл. 2).

Фізіологічна суть зазначених показників подібна, але має окремі відмінності. Їх переважне застосування залежить від тривалості оцінки ВСР. Зокрема, ступінь коливань ЧСС за короткі проміжки часу найкраще оцінювати за допомогою показників гMSSD та pNN50. Вони відображають вплив парасимпатичного відділу ВНС і ступінь виразності синусової аритмії. Втім відтворюваність цих показників низька.

Очевидно, для оцінки ризику краще підходять показники SDNN, SDNN-індекс і SDANN протягом 24 год. Це інтегральні значення ВСР, які залежать від активності обох відділів ВНС і характеризують стан вегетативної регуляції загалом. Збільшення або зменшення даних показників свідчить про зміщення вегетативного балансу в бік переважання одного з відділів ВНС. Найчастіше про підвищений ступінь ризику свідчить зниження часових показників ВСР, що вказує на послаблення активності парасимпатичного відділу ВНС і зменшення «захисту» серця від виникнення життєво небезпечних аритмій.

Спектральний аналіз ВСР дає змогу диференціювати активність відділів ВНС. Високочастотний компонент спектра (HF) пов'язаний із фазами дихання і переважно відображає активність парасимпатичного відділу ВНС. Про це свідчить різке зниження потужності HF на тлі введення атропіну. Зміни частоти серцевого ритму у зв'язку з фазами дихання тісно пов'язані з функціонуванням барорефлекторної системи стабілізації АТ. Експерсія грудної клітки та діафрагми при диханні зумовлює коливання тиску в грудній порожнині, що веде до зменшення серцевого викиду на вдиху і збільшення — на видиху, з відповідними коливаннями АТ. Зміни ЧСС є одним із механізмів забезпечення стабільності рівня АТ. У хворих після ІМ спостерігали тісний зв'язок амплітуди HF із показниками гMSSD і pNN50.

Значно складніше здійснювати інтерпретацію низькочастотного компонента ВСР (LF). Відомо, що повільні коливання мають змішане походження і відображають активність обох відділів ВНС. І хоча при підвищенні тону симпатичного відділу ВНС зростає потужність LF, у пацієнтів із тяжкою СН на тлі виразної симпатичної активації потужність LF істотно знижується. Вказані зміни можуть свідчити про втрату чутливості синусового вузла до впливів ВНС — «вегетативну денервацію серця», яка формується разом із посиленням СН. Потужність LF залежить від активності механізму підтримання барорефлексу.

Втім найціннішим показником вважають співвідношення LF і HF, яке відображає баланс активності симпатичного і парасимпатичного

відділів ВНС. У хворих на СН вказаний показник значно залежить від чутливості адренорецепторів. Отже, збільшення в динаміці відношення LF/HF на тлі лікування може розглядатися як ознака покращення функціонального стану серцевого м'яза, причому нерідко в тих випадках, коли він виходить за межі рекомендованої «норми».

Припускають, що коливання ЧСС, які відбуваються з дуже низькою та ультранизькою частотою (VLF і ULF), пов'язані з процесами терморегуляції та насамперед відображають активність симпатичного відділу ВНС. Їх потужність може визначатися гуморальними впливами на синусовий вузол, тонусом вищих симпатичних центрів та ренін-ангіотензинової системи.

Зокрема, VLF — потужність хвиль дуже низької частоти (0,0033-0,04 Гц). Фізіологічний зміст цього показника невідомий. Очевидно, він відображає активність «повільно діючих» гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму, які зумовлюють закономірні зміни ЧСС протягом тривалих проміжків часу (дні, тижні).

ULF — потужність хвиль ультранизької частоти (до 0,0033 Гц). Цей показник може бути пов'язаний із коливаннями ЧСС протягом дуже тривалих періодів (місяці, пори року). Його відтворюваність оцінити проблематично, а чітких критеріїв норми і патології до цього часу не розроблено.

TF — загальна потужність спектра. Оскільки TF є сумою всіх компонентів спектра, його фізіологічна суть не відрізняється від такої показника SDNN. Утім, відтворюваність TF більше залежить від якості сигналу ЕКГ та наявності порушень серцевого ритму (рис. 6).

Серед графічних методів аналізу ВСР найпоширенішим у сучасних холтерівських системах є триангулярний індекс. Його визначають як відношення загальної кількості інтервалів RR між синусовими комплексами до кількості інтервалів, які потрапили в діапазон моди. Гістограму розподілу інтервалів RR будують на шкалі з кроком 1/128 с. Триангулярний індекс відображає ВСР загалом упродовж 24 год і нагадує за фізіологічним змістом SDNN. У нормі значення триангулярного індексу становить 37 ± 15 одиниць.

Останнім часом у холтерівських системах застосовують також метод скатерограми (scatter — розсіювання). Його суть полягає в побудові графічного зображення точок, кожна з яких відповідає тривалості двох сусідніх інтервалів RR. При цьому ордината точки відповідає поточному, а абсциса — наступному інтервалу RR (рис. 7). Цей метод дозволяє уникнути впливу аритмій серця, коли часовий та спектральний аналізи ВСР малоінформативні.

Загалом перевагою геометричних методів аналізу ВСР є можливість візуалізації усього масиву інтервалів RR, що дозволяє відокремити порушення ритму, провідності та артефакти сигналу ЕКГ. Але, по суті, вказані методики є лише новим способом графічного відображення коливань ЧСС і не дозволяють отримати принципово нової діагностичної інформації.

В узгоджених рекомендаціях наведено орієнтовні нормативи часових і спектральних показників ВСР, визначені на підставі обстеження здорових осіб (див. табл. 2).

Оскільки ці значення істотно відрізняються від характерних для осіб із високим ступенем ризику, виникає питання щодо інтерпретації «межових» рівнів ВСР.

Інше обмеження стосується спектральних параметрів ВСР, норми яких визначені лише для 5-хвилинних проміжків часу в положенні лежачи. Добре відомо, що амплітуда компонентів спектра та їх співвідношення при зміні положення тіла є іншими. Отже, «за визначенням», спектри 5-хвилинної ЕКГ не можуть адекватно відобразити повільні коливання ЧСС і бути добре відтворюваними. У чинних стандартах нормативів спектральних показників ВСР за добу не вказано.

Оскільки великих досліджень із вивчення ВСР у популяції не здійснювали, наведені нормативи показників ВСР можна розглядати лише як орієнтовні. Слід враховувати, що на значення ВСР впливають:

- вік;
- стать;
- маса тіла;
- конституційний тип;
- психічний статус;
- циркадні коливання фізіологічних параметрів.

Найімовірніше, показники ВСР найбільш інформативні для оцінки стану вегетативної регуляції серцевого ритму в ситуаціях, коли їх значення нижчі від порогових рівнів, встановлених у здорових осіб. У цьому разі зниження часових показників ВСР дозволяє припускати наявність вегетативного дисбалансу з послабленням активності парасимпатичного відділу ВНС. Водночас аналіз спектральних показників ВСР має перспективу при оцінюванні в динаміці у конкретного пацієнта, наприклад, на тлі лікування СН.

Основний лейтмотив дослідження ВСР полягає у підвищенні точності оцінки прогнозу хвороби серця та ефективності терапії. З цих позицій дослідження ВСР найбільш інформативне в пацієнтів зі структурною хворобою серця, зокрема після перенесеного ІМ або із СН. В інших категорій хворих на кардіологічну та екстракардіальну патологію переконливих доказів прогностичної цінності показників ВСР дотепер не отримано. Крім того, лише окремі показники ВСР використовували для стратифікації ризику, що дозволяє припустити недоцільність збільшення обсягу дослідження ВСР із цією метою.

Зниження часових показників ВСР зазвичай розглядають як маркер послаблення парасимпатичного «захисту» серця. В осіб із гострим ІМ самостійним критерієм підвищеного ризику смерті вважають зменшення SDNN <50 мс (Umetani et al., 1997). У дослідженні ATRAMI встановили незалежне прогностичне значення показника SDNN менш ніж 70 мс для передбачення раптової серцевої смерті, а поєднана оцінка SDNN та фракції викиду ЛШ і барорефлекторної чутливості дозволила точніше ідентифікувати групи пацієнтів із високим ризиком у післяінфарктному періоді. Поєднання низької фракції викиду ЛШ (<35%) із SDNN менш ніж 70 мс достовірно (у 6,7 раза) збільшувало ймовірність серцевої смерті.

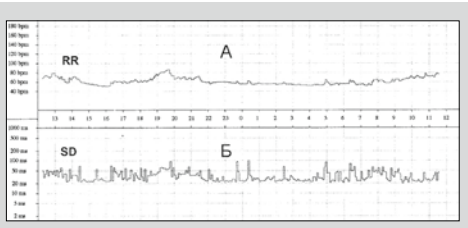


Рис. 5. Зміни середньої тривалості інтервалу RR (А) і стандартного відхилення інтервалів RR (Б) у 5-хвилинних проміжках протягом доби

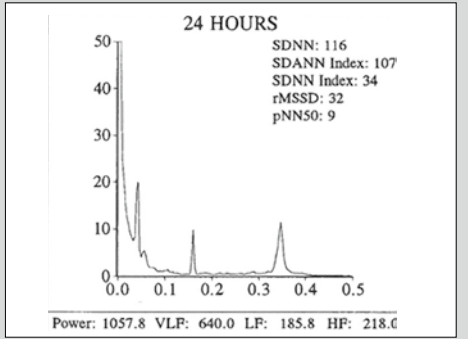


Рис. 6. Часові й спектральні показники варіабельності серцевого ритму за 24 год до обстеження хворого

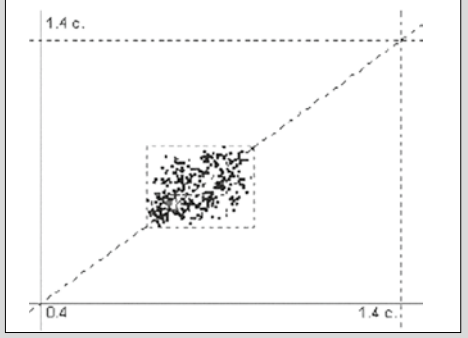


Рис. 7. Скатерограма інтервалів RR

На додачу до прагматичних міркувань, пов'язаних із користю отриманої інформації для вибору певного виду лікування, варто зважати також на обмежену специфічність показників ВСР. Адже крім ступеня тяжкості хвороби серця, вони суттєво залежать від віку, конституційних особливостей, психічного статусу, тривалості реєстрації ЕКГ, наявності аритмій та багатьох супутніх захворювань. Не дивно, що в рекомендаціях щодо ведення пацієнтів зі шлуночковими порушеннями ритму і профілактики раптової серцевої смерті американські та європейські експерти обмежили характеристику доцільності дослідження ВСР класом Па та рівнем доказовості В (Zipes et al., 2006).

Зміни показників ВСР залишаються одним із «сурогатних» критеріїв ефективності медикаментозної терапії серцево-судинних та інших хвороб. Зокрема доведено, що при успішному тромболізисі та відновленні прохідності інфарктзалежної вінцевої артерії збільшуються показники SDNN і HF. Сприятливі зміни значень ВСР показані також на тлі застосування β-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в осіб із СН. В окремих випадках оцінка цих показників у динаміці корисна, оскільки дозволяє об'єктивізувати підсумки проведеної терапії.

Таким чином, на цей час оцінка ВСР залишається реальним компонентом стратифікації ризику в пацієнтів із післяінфарктною дисфункцією ЛШ і СН зі збереженим синусовим ритмом, інструментом оцінки ефективності медикаментозної терапії цих захворювань. Зміни показників ВСР також відображають ступінь виразності вегетативного дисбалансу та є додатковим критерієм визначення тяжкості СН. Утім клінічну інтерпретацію значень ВСР потрібно здійснювати з урахуванням даних інших інструментів обстеження, передусім щодо структурно-функціонального стану міокарда. При використанні цього методу з метою стратифікації ризику обсяг дослідження може бути обмежений найбільш інформативними показниками ВСР за 24 год, такими як SDNN і SDANN, а також співвідношення LF/HF.

Продовження читайте у наступному номері



Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

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



UA-NICO-IMI-092020-003

Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НІКОРЕЛЬ® (NICOREL)

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). AV-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.

Прекондиціонування міокарда у пацієнтів кардіологічного профілю: можливості нікорандилу

Міокард має вроджені фізіологічні адаптивні механізми, що роблять його більш стійким до ішемічного пошкодження. Один із них – ішемічне preconditionування, при якому захист ішемізованого міокарда забезпечується попередніми короткими періодами сублетальної ішемії, що розділені періодами реперфузії. Однак у клінічній практиці різні патологічні процеси, супутні захворювання, а також характер проведеної терапії можуть чинити істотний вплив на ішемічне preconditionування, а саме блокувати, або ж навпаки – ініціювати.

Феномен ішемічного preconditionування

Повідомлення про феномен ішемічного preconditionування з'явилися у 1980-х рр. XX ст. (Murry et al., 1986). В експериментальній моделі на серці собаки міокард, що піддався чотирьом послідовним 5-хвилинним епізодами ішемії/реперфузії, надалі був меншою мірою чутливий до некротичного ураження (парадоксальне обмеження розміру інфаркту на 25%) на тлі тривалої ішемії у вигляді 40-хвилинної оклюзії коронарної артерії порівняно з міокардом, що зазнав тільки оклюзії. Однак цей захисний ефект зникав, коли тривалість ішемії доводили до 3 год. Зазначений феномен спостерігався у всіх видів тварин, навіть у тих випадках, коли колатеральний кровотік був відсутній дистальніше місця оклюзії.

Ішемічне preconditionування описується як здатність короточасної ішемії підвищити стійкість міокарда до подальшої тривалої ішемії. Ця «процедура» індукує дві фази кардіопротекції – негайну та відтерміновану:

1. Негайна дія проявляється одразу та триває 2-3 год.
2. Відтермінована дія розвивається в період від 24 до 48 год після впливу коротких періодів ішемії/реперфузії.

При тривалій ішемії та подальшій реперфузії перевагання іонами кальцію відіграє провідну роль у гіперскорочуваності м'язових волокон. Це призводить до розривів сарколеми та відкриття мітохондріальних пор із транзиторною проникністю (mPTP) у перші хвилини після відновлення кровотоку. До механізму ішемічного preconditionування залучено кілька ключових медіаторів, зокрема аденозин, сублетальні активні форми кисню (АФК) та оксид азоту (NO) (Верткін, Кноррінг, 2016).

Отже, ішемічне preconditionування захищає міокард шляхом зниження оксидативного стресу під час ішемії та реперфузії за рахунок зменшення відкриття mPTP. У нормальних умовах mPTP закриті, та на мітохондріальній мембрані підтримується певний потенціал і градієнт рН. Коли у відповідь на ішемію різко збільшується утворення АФК, погіршуються мітохондріальні функції, відбувається відкриття mPTP і різні молекули, зокрема протони, безперешкодно надходять всередину мітохондрії. У поєднанні з навантаженням іонами кальцію, яке розвинулося за час ішемії та реперфузії, це призводить до некрозу і апоптозу клітин (Horigaoka, 2011; Morciano et al., 2017).

Таким чином, вплив цілої низки тригерів (аденозину, брадикініну, NO, вільних радикалів тощо), які взаємодіють із рецепторами кардіоміоцитів і судинного ендотелію або прямо впливають на активність ферментів, зумовлює активацію різних шляхів проведення внутрішньоклітинного сигналу, в яких беруть участь медіатори і вторинні посередники кондиціонування. Найтипівішими з них є АТФ-залежні K^+ -канали (КАТФ) та протеїнкіназа С. Внаслідок цієї активації відбуваються (Hausenloy, 2009):

- поліпшення енергетичного стану ішемізованих кардіоміоцитів;
- зниження перевагання ішемізованих кардіоміоцитів іонами кальцію;
- зменшення пошкодження мітохондріальних мембран та сарколеми.

Це забезпечує краще виживання міокарда в умовах зниженого забезпечення енергетичними субстратами і киснем.

Механізми preconditionування нікорандилом

Одним із препаратів антиангінальної (антиішемічної) дії з доведеним ефектом preconditionування міокарда є нітратне похідне нікотинамідну нікорандил (**Нікорель**). З одного боку, він є донатором NO та в низьких фармакологічних дозах, подібно пролонгованим нітратам, викликає переважно дилатацію великих судин, завдяки чому знижує навантаження на лівий шлуночок (ЛШ). З іншого ж, молекула нікорандилу містить фрагмент вітаміну РР (залишок аміду нікотинової кислоти), який при вищих концентраціях відкриває КАТФ гладких м'язів судин і приводить до артеріодилатації здебільшого дрібних судин, знижуючи постнавантаження на ЛШ (Afzal et al., 2016).

У дослідженнях на тваринних моделях ішемії/реперфузії міокарда було продемонстровано, що відкриття мітохондріальних КАТФ (міто-КАТФ) полегшує ендотеліальну дисфункцію і зменшує некроз міокарда. І навпаки, блокування міто-КАТФ посилює некроз мікросудин та феномен відсутності рефлексу після ішемічного реперфузійного ушкодження. Нікорандил використовують для preconditionування ішемії через його здатність відкривати міто-КАТФ, що обмежує розмір інфаркту та розвиток подальшого тяжкого ішемічного інсульту (Jiang et al., 2021).

Нікорандил забезпечує безпосередній захист кардіоміоцитів шляхом:

- відкривання міто-КАТФ та збільшення припливу іонів калію;
- деполяризації мітохондріальної мембрани;
- блокування поглинання мітохондріальних іонів кальцію.

Це сприяє відновленню мітохондріальної функції, продукції АТФ, зменшенню ішемічного пошкодження та запобіганню апоптозу кардіоміоцитів (Ishii et al., 2005). Зокрема, відкриття міто-КАТФ, індуковане нікорандилом, запускає продукцію низьких рівнів АФК, які не здатні викликати окисне пошкодження (Sánchez-Duarte, 2020).

Крім того, нікорандил уповільнює вивільнення цитохрому С, знижує перевагання іонами кальцію, збільшує продукцію АТФ та притягує її споживання, зменшує відкриття mPTP, вкорочує період ішемічного preconditionування та інгібує апоптотичні сигнальні шляхи. Це покращує мітохондріальну функцію та сприяє порятунку міокарда під час реперфузійної терапії (Vaeyens et al., 2020).

Отже, здатність нікорандилу підтримувати цілісність мітохондрій робить його доцільним кандидатом для пригнічення реперфузійного пошкодження мікроциркуляторного русла (Jiang et al., 2021).

Гемодинамічні ефекти

Нікорандил діє на кілька основних гемодинамічних детермінант потреби в кисні, не впливаючи на провідність або скоротливість міокарда. У ранніх дослідженнях наприкінці 1980-х рр. вивчали фізіологію, ефективність, дозозалежність і тривалість дії нікорандилу. Після застосування 20 або 40 мг препарату вимірювали діаметр коронарних артерій в основних епікардіальних артеріях пацієнтів, які перенесли катеризацію серця з підозрою на ішемічну хворобу серця (ІХС) (Suryapranata et al., 1988). Збільшення середнього діаметра було продемонстроване у проксимальному, середньому і дистальному, а також стенозованих сегментах. Споживання кисню міокардом знизилося на 14 та 22% при використанні нікорандилу в дозах 20 і 40 мг відповідно.

Отже, нікорандил розширює коронарні артерії та при цьому не викликає їх «обкрадання», загострення ішемії міокарда або різкого абстинентного синдрому (Cheng et al., 2021). Максимальний гемодинамічний ефект нікорандилу спостерігається через 1-2 хв після внутрішньовенного введення або через 30-60 хв після одноразового приймання в дозі 20-40 мг і триває протягом 12 год (Верткін, Кноррінг, 2016).

Також доведено, що нікорандил здатний (Sakamoto et al., 2004; Izumiya et al., 2011):

1. Знижувати частоту виникнення аритмій.
2. Зменшувати агрегацію тромбоцитів.
3. Стабілізувати коронарну бляшку.
4. Сприяє зниженню виразності вільнорадикального окислення.
5. Нормалізувати функцію ендотелію і симпатичну нервову активність у серці.

Нікорандил vs нітрати

Клінічні переваги нікорандилу порівняно з нітратами тривалі дії пов'язані з тим, що у ~60% пацієнтів, які приймають нітрати, з часом розвивається повна або часткова толерантність до них. У таких випадках зростають побоювання із приводу несприятливих серцево-судинних результатів при тривалому застосуванні цих препаратів через накопичення вільних радикалів, зростання частоти вазоконстрикції та зворотної стенокардії.

Також може розвинути псевдотолерантність, що, як вважають, відбувається через (Munzel, 2011):

- контррегуляторні реакції на активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи;
- підвищення рівня циркулювальних катехоламінів і вазопресину;
- затримку натрію та збільшення обсягу плазми.

Згідно з даними метааналізу, нітрати пролонгованої дії не перевершують інші антиангінальні засоби щодо поліпшення симптомів і фізичної витривалості (Tarkin, Kaski, 2018). У дослідженні D. Knorr et al. (2011) показано, що нітрати тривалої дії викликають дисфункцію ендотелію за рахунок таких механізмів, як продукція АФК.

Тривала терапія нітратами (18 місяців) у пацієнтів із вилікуванням інфарктом міокарда пов'язана зі збільшенням рецидивів коронарних подій (Cheng et al., 2021). Своєю чергою

при довгостроковому прийманні нікорандилу в рекомендованих терапевтичних дозах не спостерігається розвитку толерантності (Cheng et al., 2021).

Крім того, порівняно з нітратами тривалої дії та іншими донаторами NO, такими як молсидомін, нікорандил не викликає ендотеліальної дисфункції, може опосередковувати вазодилатацію на рівні мікроциркуляції, має кардіопротективні властивості, а також ефект preconditionування, що захищає міокард від ішемії (Cheng et al., 2021).

Нікорандил у контексті сучасної антиангінальної терапії

Систематичний огляд та метааналіз 18 рандомізованих контрольованих досліджень щодо застосування нікорандилу в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, які перенесли первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), продемонстрував, що нікорандил значно знижував частоту феномена no-reflow і серйозних побічних ефектів із боку серця. Позитивний вплив препарату на основні несприятливі серцеві події, ймовірно, зумовлений зменшенням серцевої недостатності та шлуночкових аритмій. При цьому комбінація внутрішньокоронарного та внутрішньовенного введення може бути оптимальною тактикою застосування нікорандилу (Geng, 2021).

На додачу, в дослідженні Ж.М. Сизової та співавт. (2018) було показано найбільшу антиангінальну та антиішемічну ефективність нікорандилу порівняно із традиційними нітропрепаратами у хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу, що пояснюється його здатністю ініціювати ішемічне preconditionування. При використанні нікорандилу не спостерігалось розвитку звикання та зниження ефекту при тривалому лікуванні на тлі пероральної цукрознижувальної терапії. Дані повторних навантажувальних тестів та результати холтерівського моніторингу електрокардіограми також опосередковано підтвердили здатність цього препарату ініціювати кардіопротективні процеси ішемічного preconditionування міокарда у хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу.

У відкритому рандомізованому клінічному дослідженні (n=402) оцінювали ефективність нікорандилу в контексті застосування сучасних антиангінальних засобів. Пацієнти отримували нікорандил у дозі 5 мг тричі на добу протягом 12 тижнів на додаток до стандартної антиангінальної терапії або продовжували приймати призначені антиангінальні препарати без додавання нікорандилу. Було встановлено, що додаткова терапія нікорандилом пов'язана із меншою кількістю епізодів ішемії при 24-годинному холтерівському моніторингу (Jiang et al., 2016).

Слід зазначити, що застосування нікорандилу рекомендоване також при веденні пацієнтів із вазоспастичною стенокардією (Picard, 2019). Теоретично, він може бути корисний в осіб зі стенокардією, вторинною щодо коронарної мікросудинної дисфункції або мікросудинного спазму. Незважаючи на те, що метааналіз рандомізованих клінічних досліджень нікорандилу при неоструктивній ІХС не виявив покращення резерву коронарного кровотоку, було встановлено, що препарат значно знижував індекс мікроциркуляторного опору порівняно з контролем (p=0,0004) (Zhu et al., 2019). І навпаки, нітрати виявилися неефективними у пацієнтів із мікросудинною стенокардією.

Нещодавній метааналіз 24 рандомізованих клінічних досліджень, присвячених ефектам нікорандилу в пацієнтів із непрохідними коронарними артеріями (n=2323) показав, що препарат може поліпшувати (Jia et al., 2020):

- ангінозні симптоми;
- час до депресії сегмента ST на 1 мм на біговій доріжці;
- ендотеліальну дисфункцію.

Наявні дані підтверджують гіпотезу про те, що нікорандил є доцільним лікарським засобом для терапії коронарної мікросудинної дисфункції та вазоспазму як на епікардіальному, так і на мікросудинному рівні (Cheng et al., 2021).

Висновки

Нікорандил (**Нікорель**) – препарат антиангінальної/антиішемічної дії з доведеним ефектом preconditionування міокарда. Він має більш сприятливі або кращі характеристики порівняно з нітратами пролонгованої дії та іншими донаторами NO, оскільки не викликає ендотеліальної дисфункції та толерантності при тривалому застосуванні у рекомендованих дозах і може опосередковувати вазодилатацію на мікросудинному рівні.

Основними перевагами нікорандилу **при лікуванні пацієнтів з ІХС** є зменшення ішемії міокарда, незначний вплив на гемодинаміку й частоту серцевих скорочень, відсутність впливу на провідність, скоротливість міокарда, ліпідний обмін та метаболізм глюкози, відсутність толерантності при тривалому застосуванні.

Окрім того, **Нікорандил – єдиний антиангінальний препарат, що поліпшує прогноз у хворих.**

Підготувала **Олександра Демецька**

UA-NICO-PUB-112021-018

Профілактика серцево-судинних захворювань у клінічній практиці

На сьогодні захворюваність та смертність від атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) демонструють тенденцію до зниження у багатьох країнах Європи, проте досі залишаються вельми значущими. Існує нагальна потреба у корекції способу життя в загальній популяції, а фактори ризику атеросклеротичних ССЗ (АССЗ) часто погано піддаються лікуванню. Запобігання розвитку кардіоваскулярних подій шляхом зниження ймовірності ССЗ, зокрема чинників ризику, є важливим. Цільова група із профілактики ССЗ у клінічній практиці сумісно з експертами Європейського товариства кардіологів (ESC) та 12 міжнародних медичних спільнот за участю Європейської асоціації профілактичної кардіології (ЕАРС) розробили рекомендації щодо запобігання виникненню АССЗ. Мета цього документа – допомогти клініцистам при виборі та реалізації профілактичних, діагностичних чи терапевтичних стратегій та прийнятті спільного рішення з пацієнтом на основі його індивідуальних особливостей. Пропонуємо до вашої уваги основні положення рекомендацій.

Визначення факторів ризику ССЗ Оцінка залежно від клінічних умов Обґрунтування

Основними причинними та модифікованими факторами ризику АССЗ є аполіпопротеїн В – білок плазми крові, що входить до складу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), високий артеріальний тиск (АТ), куріння та цукровий діабет (ЦД). Важливим чинником ризику АССЗ також є ожиріння. Крім того, на оцінку ризиків, клінічне ведення окремих осіб та груп населення впливають стать і гендерна ідентичність. Підтверджено складність зв'язку між цими аспектами та ССЗ, а також психічним здоров'ям.

Визначення категорій пацієнтів, які отримують найбільшу користь від контролю факторів ризику АССЗ, – ключовий елемент при запровадженні профілактичних заходів. Вік є основним фактором серцево-судинного (СС) ризику, тож розподіл ризику за віковими групами важливий. Жінки <50 років та чоловіки <40 років майже завжди характеризуються низьким 10-річним СС-ризиком, але можуть мати несприятливі модифіковані чинники ризику, на тлі яких довгострокова ймовірність розвитку ССЗ різко зростає. І навпаки, у чоловіків >65 років та жінок >75 років майже завжди відзначають високий 10-річний ризик ССЗ.

Ймовірність ССЗ також слід оцінювати в осіб із ЦД 2-го типу та хворих на встановлене АССЗ. Визначення СС-ризiku протягом життя у різних групах пацієнтів дозволяє оцінити довгострокову користь таких профілактичних заходів, як відмова від куріння, зниження рівня ліпідів та контроль АТ.

На даний час підтверджено важливість поетапного підходу до інтенсифікації лікування ССЗ. Він починається зі встановлення цілей профілактики для всієї популяції, незалежно від СС-ризiku. Потім проводять стратифікацію СС-ризiku та обговорюють потенційні переваги з пацієнтом. Якщо лікування розпочате, слід оцінити його ефективність і розглядати подальшу інтенсифікацію терапії для досягнення мети щодо контролю факторів ризику в усіх пацієнтів залежно від їхніх індивідуальних особливостей.

Рекомендації

Проведення систематичної глобальної оцінки ризику ССЗ рекомендоване особам із будь-яким основним фактором СС-ризiku, як-от передчасні ССЗ у сімейному анамнезі, сімейна гіперхолестеринемія та чинники ризику ССЗ – куріння, артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, підвищений рівень ліпідів, ожиріння або супутні захворювання, що збільшують ймовірність ССЗ (I, C). Систематичне визначення ризику ССЗ у чоловіків віком до 40 років та жінок до 50 років без відомих факторів СС-ризiku виконувати недоцільно (III, C).

У практично здорових осіб віком <70 років без встановлених АССЗ, ЦД, хронічної хвороби нирок (ХХН), генетичних/

рідкісних порушень ліпідів або АТ рекомендовано оцінити 10-річний фатальний та нефатальний ризик ССЗ, пов'язаний з інфарктом міокарда (ІМ) та інсультом, за допомогою шкали SCORE2 (I, B). У людей віком ≥70 років за відсутності вказаних вище чинників слід визначити 10-річний фатальний і нефатальний ризик ССЗ за допомогою інструмента SCORE2-OP, який використовують у представників старших вікових груп (I, B). Пацієнтів зі встановленими ССЗ та/або ЦД та/або нирковою недостатністю середнього чи тяжкого ступеня та/або генетичними чи рідкісними порушеннями ліпідів/АТ варто розглядати як групи високого або дуже високого ризику виникнення ССЗ (I, A).

Категорії СС-ризiku на основі шкал SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових осіб відповідно до віку наведені у таблиці 1.

Поетапний підхід до інтенсифікації лікування, спрямований на посилений контроль факторів ризику, рекомендований для осіб із високим або дуже високим СС-ризиком, а також хворих на встановлені АССЗ та/або ЦД, з урахуванням ймовірності СС-подій, переваг контролю чинників і модифікаторів ризику, супутніх захворювань та уподобань пацієнтів (I, B). Лікування факторів ризику АССЗ є доцільним у людей без ЦД, ХХН, генетичних/рідкісних порушень ліпідів або АТ, які відносяться до групи дуже високого ризику: ≥7,5; ≥10 та ≥15% за шкалою

SCORE2 у віці до 50, 50–69 і ≥70 років відповідно (I, C).

Блок-схему терапевтичних заходів для контролю СС-ризiku та факторів ризику в пацієнтів зі встановленим АССЗ наведено на рисунку 1.

При лікуванні слід дотримуватися оптимальних цільових показників САТ (<130 мм рт. ст.) та холестерину ЛПНЩ (відповідно до рівня ризику) згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019) та ESC/ESH (2018). Загалом має бути застосовано поетапний підхід: після етапу 1 передбачено перехід до посилених заходів на етапі 2.

Комунікація між лікарем та пацієнтом

Обґрунтування

В основі зменшення ймовірності ССЗ лежать належна оцінка переваг і недоліків лікування, індивідуальних ризиків пацієнта й ефективне інформування про них клініцистом, зокрема про важливість контролю факторів ризику (Spiegelhalter et al., 2011; Zipkin et al., 2014). Єдиного «правильного» підходу не існує; швидше, терапевтична тактика залежить від уподобань хворого, емоційних факторів і розуміння ним проблеми.

Рекомендації

Лікар та хворий мають обговорювати ризик розвитку ССЗ і переваги лікування з огляду на потреби пацієнта (I, C).

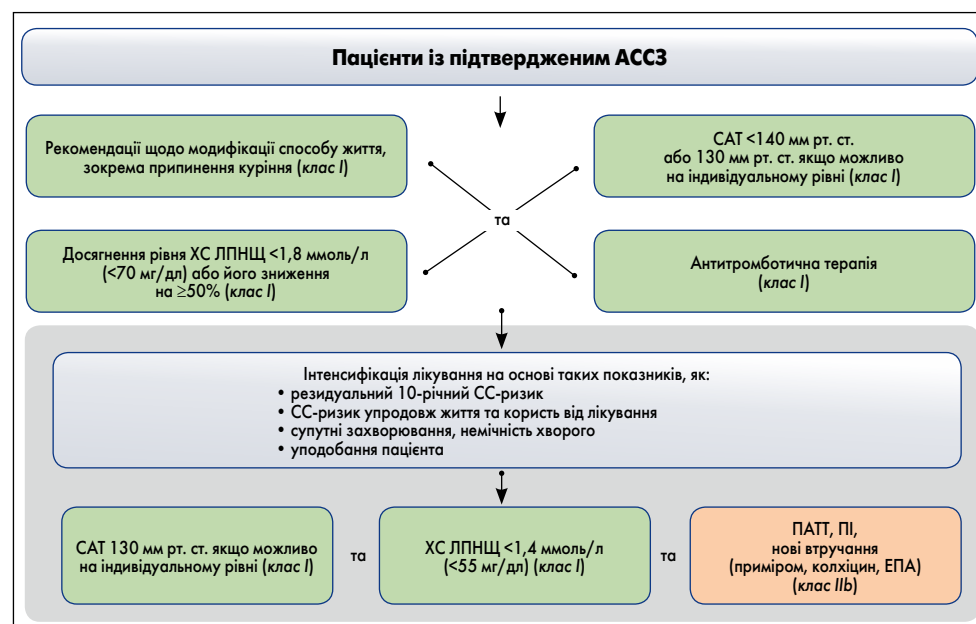


Рис. 1. Терапевтичні заходи для контролю СС-ризiku та факторів ризику в пацієнтів зі встановленим АССЗ

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск, ПАПТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, ПІ – подвійне інгібування, ЕПА – айкозопентаенова кислота.

Табл. 1. Категорії СС-ризiku на основі шкал SCORE2 та SCORE2-OP у практично здорових осіб залежно від віку			
Категорії ризику	<50 років	50–69 років	≥70 років
Низький або помірний ризик: лікування факторів ризику зазвичай не рекомендоване	<2,5%	<5%	<7,5%
Високий ризик: слід розглянути можливість лікування факторів ризику	Від 2,5 до <7,5%	Від 5 до <10%	Від 7,5 до <15%
Дуже високий ризик: зазвичай рекомендоване лікування факторів ризику	≥7,5%	≥10%	≥15%

Аналіз модифікаторів ризику Обґрунтування

Оцінка додаткових чинників ризику ССЗ, окрім поширених, також важлива.

Психосоціальний стрес. Даний аспект пов'язаний із розвитком та прогресуванням АССЗ незалежно від загальних факторів ризику та статі. Для нього характерна наявність симптомів психічних розладів та стресових чинників, таких як самотність і критичні життєві події. І навпаки, показники психічного здоров'я, як-от оптимізм і потужна мотивація, пов'язані з меншою ймовірністю психосоціального стресу (Rozanski, 2014). Також слід зазначити, що він значно корелює з соціально-економічними та поведінковими факторами ризику (тютюнокурінням, поганою прихильністю до лікування тощо) (Albus et al., 2019). Таким чином, скринінг пацієнтів з АССЗ на предмет психологічного стресу є важливим (Vaccarino et al., 2020; Jha et al., 2019).

Етнічна належність. Показники ризику ССЗ з огляду на етнічну належність варіюють. Тому слід використовувати відносний ризик залежно від країн та локальних інструментів оцінки.

Візуалізація. Визначення кальцієвого індексу судин (KIC), на додаток до аналізу звичайних факторів ризику, може змінити ступінь ризику ССЗ (Lin et al., 2018; Peters et al., 2012). Вищий кальцієвий індекс судин від очікуваного підвищує розрахований раніше ризик для пацієнта. Однак оцінка KIC не дає прямої інформації про загальне навантаження бляшок або тяжкості стенозу.

Контрастна комп'ютерна-томографічна ангіографія. Ця процедура дозволяє ідентифікувати коронарні стенози та прогнозувати серцеві події (Hadamitzky et al., 2009). Але чи покращує вона класифікування ризику або підвищує прогностичну цінність порівняно з оцінкою KIC, не встановлено.

Ультрасонографія сонних артерій. Систематична оцінка товщини інтима-медіа для покращення визначення ймовірності ССЗ не рекомендована через відсутність методологічної стандартизації та додаткових переваг у прогнозуванні майбутніх СС-подій навіть у групі помірного ризику (Den Ruijter et al., 2012). Незважаючи на меншу кількість даних порівняно з KIC, оцінка бляшок у сонній артерії за допомогою ультразвукового дослідження впливає на ступінь ризику ССЗ (Stein et al., 2008; Peters et al., 2012). Цю процедуру розглядають у пацієнтів із помірним ризиком, якщо визначення KIC неможливе.

Інші методи. Жорсткість артерій зазвичай визначають за допомогою швидкості поширення пульсової хвилі в аорті або індексу збільшення артерії. Цей показник поліпшує прогнозування ймовірності розвитку ССЗ та класифікування ризиків (Vlachopoulos et al., 2010). Однак труднощі вимірювання та істотна систематична похибка обмежують проведення процедури (Tzoulaki et al., 2013). Вплив кістково-плечового індексу на ступінь ризику також обмежений, можливо, за винятком жінок із помірним ризиком (Fowkes et al., 2008). Виконання ехокардіографії через брак даних стосовно ефекту на покращення прогнозування СС-ризiku не рекомендоване.

Немічність, або крихкість. Це стан, що не залежить від віку або мультиморбідності та робить людину уразливішою до впливу стресових факторів.

Немічність являє собою функціональний фактор ризику несприятливих результатів, зокрема високої частоти розвитку ССЗ та інших хвороб, а також смертності. Поширеність крихкості зростає з віком, але особи одного хронологічного віку можуть істотно відрізнитися за станом здоров'я та життєздатністю. «Біологічний» вік набагато важливіший у контексті клінічного статусу й тяжких наслідків (включно із СС-подіями) (Afılalo et al., 2014; Singh et al., 2014). Наявність супутніх патологій може посилити крихкість людини.

Сімейний анамнез. Взаємодію генетичних чинників та навколишнього середовища відображає сімейний анамнез передчасного ССЗ, що є простим індикатором СС-ризик (Bachmann et al., 2012). Однак він лише незначно покращує прогнозування ймовірності АССЗ порівняно з оцінкою традиційних факторів ризику (Antiochos et al., 2016; Veronesi et al., 2014).

Генетичні фактори. Етіологія АССЗ має генетичний компонент, але у профілактичних підходах ці дані наразі не використовуються (Musunuru, Kathiresan, 2019). Необхідні додаткові дослідження в галузі полігенної оцінки ризику для його стратифікації (Lambert et al., 2021; Wand et al., 2021).

Соціально-економічні детермінанти. Низький соціально-економічний статус та стрес на роботі незалежно пов'язані з розвитком та прогнозуванням АССЗ для представників обох статей (Schultz et al., 2018). Найсильнішу кореляцію виявлено між низьким доходом та смертністю від ССЗ (Khaing et al., 2018). Стрес, асоційований із роботою, визначається навантаженням та дисбалансом між зусиллями й винагородою.

Рекомендації

Регулярна оцінка інших потенційних модифікаторів ризику, як-то генетичні чинники, церкулювальні чи сечові біомаркери, судинні тести / методи візуалізації (крім визначення кальцієвого індексу судин або ультрасонографії сонних артерій на предмет бляшок) не рекомендована (III, В).

Визначення СС-ризик з огляду на специфічні клінічні умови

Обґрунтування
Індивідуальні СС-ризик, які визначають за допомогою загальноприйнятих інструментів оцінки, підлягають уточненню шляхом аналізу потенційних модифікаторів ризику. На додачу, на ймовірність ССЗ можуть негативно впливати специфічні клінічні стани, що також бувають пов'язані з погіршенням клінічного прогнозу. До того ж багато з них мають спільні фактори ризику ССЗ та АССЗ, тому їх лікування дозволяє синергічно зменшити загальний тягар захворювання.

Рекомендації

У всіх пацієнтів із ХХН з/без ЦД рекомендований відповідний скринінг на наявність АССЗ та прогресування захворювання нирок, включно з моніторингом альбумінурії (I, С). В онкохворих слід проводити контроль дисфункції серця за допомогою методів візуалізації та циркулювальних біомаркерів до, періодично під час та після лікування раку (I, В). В осіб, які отримують терапію із приводу раку, необхідні скринінг факторів та оптимізація профілю СС-ризик (I, С). Всім пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень рекомендовано прохордити обстеження на наявність чинників ризику та безпосередньо АССЗ (I, С).

Хворим на ССЗ, ожиріння та АГ показане регулярне обстеження щодо якості сну (I, С). Якщо є значні проблеми зі сном та відсутність змін упродовж чотирьох тижнів при застосуванні заходів

із гігієни сну, рекомендовано звернутися до фахівця (I, С).

Психічні розлади зі значними функціональними порушеннями доцільно розглядати як такі, що впливають на загальний ризик ССЗ (I, С).

Контроль факторів ризику і заходи на індивідуальному рівні

Оптимізація способу життя
Обґрунтування
Фізична активність асоційована зі зменшенням ризику багатьох несприятливих наслідків для здоров'я і факторів ризику в будь-якому віці та для представників обох статей. Існує зворотна залежність між фізичними навантаженнями помірно/значної інтенсивності та смертністю від усіх причин, захворюваністю і летальними випадками від ССЗ, а також захворюваністю на ЦД 2-го типу (Kraus et al., 2019; Kyu et al., 2016).

Харчові звички корелюють із СС-ризиком, переважно на основі таких факторів ризику, як рівень ліпідів, АТ, маса тіла та ЦД (European Heart Network, 2020). Дотримання здорового харчування для мінімізації ймовірності ССЗ є важливим. Надмірне споживання алкоголю пов'язане з вищим ризиком усіх підтипів інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності (СН) та деяких менш поширених ССЗ (Wood et al., 2018). Підтверджено, що помірне його вживання асоційоване з меншою ймовірністю розвитку ССЗ.

Рекомендації

Дорослим будь-якого віку рекомендовано займатися аеробною активністю середньої інтенсивності щонайменше 150–300 хв на тиждень, сильної – 75–150 хв на тиждень або еквівалентно комбінувати, щоб зменшити захворюваність і смертність від ССЗ та будь-яких причин (I, А). На додаток до аеробної активності, слід виконувати вправи з обтяженням опором ≥ 2 днів на тиждень для зниження частоти летальних випадків від усіх причин (I, В). Якщо пацієнт не здатний виконувати зазначені навантаження, то має залишатися активним, наскільки дозволяють стан здоров'я та його можливості (I, В). Також варто скоротити малорухомий спосіб життя для зниження рівня захворюваності й летальності через ССЗ та інші причини (I, В).

Здорове харчування рекомендоване всім людям як наріжний камінь профілактики ССЗ (I, А). Для зниження СС-ризик доцільною є середземноморська або подібна дієта (I, А). Слід замінити насичені жири ненасиченими, щоб зменшити ймовірність ССЗ (I, А). Також варто скоротити споживання солі для зниження АТ і СС-ризик (I, А). Рекомендовано віддавати перевагу рослинній їжі, багатій на клітковину, яка включає цільнозернові, фрукти, овочі, бобові та горіхи, а також риби (бажано жирної) хоча б раз на тиждень і обмежити споживання обробленого м'яса (I, В). Крім того, необхідно обмежити вживання алкоголю максимум до 100 г на тиждень і цукру, особливо цукровмісних напоїв (I, В).

Особам із надмірною вагою та ожирінням рекомендовано зменшити масу тіла для зниження АТ, дисліпідемії та ймовірності розвитку ЦД 2-го типу, іншими словами, покращити профіль ризику ССЗ (I, А). Важливо загалом дотримуватися здорового харчування для зниження СС-ризик (I, А).

Психічне здоров'я та психосоціальні втручання

Обґрунтування
Оптимізація способу життя знижує СС-ризик та покращує психічне здоров'я. Зокрема, відмова від куріння, лікувальна фізкультура і здорове харчування зменшують прояви депресії (Taylor et al., 2014; Orie et al., 2017). Заходи для припинення куріння, поліпшення фізичної активності та харчування, що базуються на доказах, вважаються корисними для осіб із психічними розладами (Palmer et al., 2018; Osborn et al., 2019). Останні асоційовані з підвищенням СС-ризиком та погіршенням прогнозу в пацієнтів з АССЗ через СС-події або інші причини смерті, включно з суїцидами. Лікування психічних порушень ефективно зменшує симптоми стресу та покращує якість життя хворих.

Рекомендації

Пацієнти із психічними порушеннями потребують посиленої уваги та підтримки для покращення прихильності до змін способу життя та медикаментозного лікування (I, С). Особам із АССЗ, які страждають на психічні розлади, рекомендовано надання науково обґрунтованої психіатричної допомоги та міждисциплінарний підхід (I, В). Хворим на СН і тяжку депресію не слід призначати селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну та трициклічні антидепресанти (III, В).

Необхідно повністю відмовитися від куріння, оскільки вживання тютюну є потужною і незалежною причиною розвитку АССЗ. Відмова від куріння рекомендована незалежно від підвищення ваги.

Контроль рівня ліпідів у різних групах хворих

Обґрунтування
Підтверджено, що ключовою подією, що ініціює атерогенез, є утримання ЛПНЩ та інших багатих на холестерин (ХС) ліпопротеїнів у стінках артерій. Причинну роль ХС ЛПНЩ та інших апо-В-вмісних ліпопротеїнів у розвитку АССЗ безперечно продемонстровано у межах генетичних, обсерваційних та інтервенційних досліджень (Ference et al., 2017). Було показано, що відносне зниження СС-ризик пропорційне абсолютному зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ, незалежно використовуваного з цієї метою лікування (СТТ Collaboration, 2010). Навіть незначне абсолютне зменшення концентрації ХС ЛПНЩ може сприяти суттєвому абсолютному зниженню ризику в пацієнтів із високою або дуже високою ймовірністю ССЗ.

У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали

цільові показники ХС ЛПНЩ у пацієнтів після перенесеного ішемічного інсульту або транзиторної ішемічної атаки (ТІА) з цільовим рівнем ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл). У хворих при застосуванні статинів і, за потреби, езетимібу мав місце нижчий СС-ризик, ніж у таких із показником 2,3–2,8 ммоль/л (90–110 мг/дл) (Amarengo et al., 2020).

Перед початком лікування в осіб із ССЗ необхідно виключити наявність дисліпідемії, вторинної щодо інших станів. Вторинні дисліпідемії також можуть бути викликані зловживанням алкоголем, ЦД, синдромом Кушинга, захворюваннями печінки та нирок, а також ліками (наприклад, кортикостероїдами). Крім того, оптимізація способу життя має вирішальне значення для всіх пацієнтів із рівнем ліпідів, вищим за оптимальний.

Доступні на сьогодні ліпідознижувальні препарати включають статини, фібра-ти, секвестранти жовчних кислот, селективні інгібітори абсорбції ХС (наприклад, езетиміб) і, останнім часом, інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9). Бемпедоева кислота – пероральний інгібітор синтезу ХС, нещодавно була схвалена у кількох країнах. Її переважно призначають у комбінації з езетимібом у пацієнтів з непереносимістю статинів.

Очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ у відповідь на терапію у різних людей може значно варіювати (рис. 2) (Mach et al., 2020). Тому рекомендований моніторинг впливу на вміст ХС ЛПНЩ з його оцінкою через 4–6 тижнів після початку чи зміни будь-якої стратегії лікування.

Статини знижують концентрацію ХС ЛПНЩ, що сприяє зменшенню захворюваності та смертності від АССЗ, а також потреби у втручаннях на коронарних артеріях. Статини також знижують рівень тригліцеридів (ТГ) і можуть зменшити ймовірність розвитку панкреатиту. Тому вони є препаратами першого вибору в пацієнтів із підвищеним ризиком АССЗ (Mach et al., 2020).

За даними метааналізів, поєднання статинів з езетимібом є корисним щодо зниження ХС ЛПНЩ (СТТ Collaboration, 2010; Mach et al., 2020). Сприятливий ефект езетимібу також підтверджується результатами генетичних досліджень (Stitzel et al., 2014). Тож езетиміб слід розглядати як препарат другої лінії чи лікувальну тактику замість статинів, коли терапевтичної мети не досягнуто, або ж якщо статини не можуть бути призначені. Крім того, інгібітори PCSK9 знижують рівень ХС ЛПНЩ до 60% як у вигляді монотерапії, так і на додаток до статинів у максимально допустимій дозі та/або інших гіполіпідемічних засобів, як-от езетиміб.

Останні дані свідчать про посилення ролі ХС ЛПНЩ як фактора ризику АССЗ у літніх пацієнтів (Mortensen, Nordestgaard, 2020). У дослідженнях показано, що статини та інші гіполіпідемічні препарати значно зменшують СС-події незалежно від віку (СТТ Collaboration, 2019; Gencer et al., 2020). В осіб до 70 років статини рекомендовані для первинної профілактики ССЗ залежно від ступеня ризику. Після цього віку початок лікування даними препаратами для первинної профілактики можна розглядати за наявності дуже високого ризику з огляду на модифікатори ризику, передбачувану користь протягом життя, супутні захворювання та уподобання пацієнтів.

Також зазначені вище чинники та оцінку ризику слід враховувати при застосуванні поетапного підходу до контролю ліпідів у хворих на ЦД. Адже зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у цій когорті пацієнтів послідовно асоційоване зі зниженням ризику ССЗ.

Інтенсивність гіполіпідемічного лікування	
Терапія	Середнє зниження ХС ЛПНЩ
Статин помірної інтенсивності	30%
Статин високої інтенсивності	50%
Статин високої інтенсивності + езетиміб	65%
Інгібітор PCSK9	60%
Інгібітор PCSK9 + статин високої інтенсивності	75%
Інгібітор PCSK9 + статин високої інтенсивності + езетиміб	85%

Рис. 2. Очікуване зниження рівня ХС ЛПНЩ на тлі комбінованої терапії

Продовження на наст. стор.

Пацієнти із ХХН мають високий або дуже високий ризик розвитку АССЗ та характерну дисліпідемію. Терапія статинами або їх комбінація з езетимібом (що дозволяє значно знизити рівень ХС ЛПНЩ без збільшення дози статинів) сприятливо впливає на клінічні наслідки АССЗ при ХХН (Wanner et al., 2014). При переході ХХН у термінальну стадію застосування гіполіпідемічних препаратів можна продовжити, але у хворих із вже наявною термінальною стадією ХХН розпочинати таке лікування не рекомендовано.

Рекомендації

Поетапний підхід до інтенсифікації лікування рекомендований для практично здорових осіб із високим або дуже високим СС-ризиком, а також пацієнтів зі встановленим АССЗ та/або ЦД з урахуванням імовірності ССЗ, переваг терапії, модифікаторів ризику, супутніх захворювань та уподобань хворих (I, C).

У контексті зниження ХС ЛПНЩ за допомогою фармакотерапії в осіб віком <70 років слід призначати статини високої інтенсивності у максимально допустимій дозі для досягнення цільових показників ЛПНЩ, встановлених для конкретної групи ризику (I, A). Пацієнтам із підтвердженим АССЗ рекомендовано гіполіпідемічну терапію для кінцевого цільового вмісту ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та його зниження на ≥50% порівняно з вихідним рівнем (I, A). Якщо на тлі використання максимально допустимої дози статину не вдається досягти цільових значень, доцільно поєднати його з езетимібом (I, B). Для вторинної профілактики пацієнтам, які не досягають цільових рівнів на терапії статинами у найбільшій переносимій дозі та езетимібом, рекомендоване комбіноване лікування, що включає інгібітор PCSK9 (I, A).

Особам із сімейною гіперхолестеринемією групи дуже високого ризику (з АССЗ або іншим основним фактором ризику) за неможливості досягти цільових показників у разі застосування статину в максимально допустимій дозі та езетимібу доцільною є комбінована терапія, що передбачає призначення інгібітора PCSK9 (I, C). Статини не рекомендовані пацієнтам у пременопаузі, які планують вагітність або не використовують належну контрацепцію (III, C).

Стратегія статинотерапії для літніх хворих (>70 років) на АССЗ є такою самою, як для молодших пацієнтів (I, A).

Лікування статинами – варіант першого вибору для зменшення імовірності ССЗ в осіб групи високого ризику із гіпертригліцеридемією: ТГ >2,3 ммоль/л (200 мг/дл) (I, A). За наявності значного порушення функції нирок та/або потенційної медикаментозної взаємодії приймання статинів необхідно розпочинати з низьких доз (I, C).

У хворих на ЦД 2-го типу із дуже високим ризиком (наприклад, зі встановленим АССЗ та/або тяжким ураженням органів-мішеней) інтенсивна гіполіпідемічна терапія в кінцевому підсумку має бути спрямована на ≥50% зниження ХС ЛПНЩ та досягнення цільового рівня <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) (I, A). У пацієнтів віком >40 років із ЦД 2-го типу та високим ризиком рекомендоване гіполіпідемічне лікування, щоб досягти зменшення ХС ЛПНЩ на ≥50% та цільового вмісту <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) (I, A).

У контексті контролю рівня ліпідів в осіб із помірною та тяжкою ХХН (3-5-го ступеня згідно з критеріями Ініціативи щодо якості результатів хвороби нирок) застосування статинів або комбінації статину/езетимібу рекомендоване за відсутності потреби в діалізі (I, A). У хворих на ХХН, яким необхідне проведення діалізу, що не мають АССЗ, розпочинати терапію статинами не рекомендовано (III, A).

Лікування АГ Обґрунтування

АГ – одна з найважливіших попереджуваних причин передчасної захворюваності та смертності. АГ уражає понад 1 млрд людей у всьому світі, з поширеністю 30-45% серед дорослих та більш ніж 60% в осіб >60 років, а також становить 10 млн смертей у світі щорічно (Fogouzanfar et al., 2017). Незважаючи на велику доказову базу ефективності зниження АТ для зменшення ймовірності та смерті від ССЗ, діагностика й лікування АТ залишаються неоптимальними (Chow et al., 2013).

В ідеалі всі дорослі мають проходити обстеження щодо наявності АГ, принаймні особи із надмірною вагою або сімейним анамнезом АГ (Siu, 2015). При підозрі на АГ діагноз слід підтвердити шляхом повторних офісних вимірювань АТ протягом кількох відвідувань лікаря або 24-годинного амбулаторного чи домашнього моніторингу. Визначення АГ відповідно до офісного, амбулаторного та домашнього моніторингу АТ наведені в таблиці 2.

Клінічна оцінка включає такі кроки, як (Williams et al., 2018):

1. Визначення факторів ризику АССЗ або наявності захворювань серця, судин чи нирок.
2. Виявлення доказів на підтвердження ураження органів, опосередкованого АГ (НМОН), наприклад гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), патології нирок або ретинопатії.
3. Розгляд потенційних вторинних причин АГ, як-то реноваскулярне захворювання, гіперальдостеронізм або феохромоцитома. Також слід уважно оцінити можливість зловживання психоактивними речовинами та ліками, які здатні підвищити АТ (циклоспорин, симпатоміметики).

Лікування АГ передбачає зміну способу життя для всіх пацієнтів та застосування медикаментозної терапії у більшості хворих. Рекомендований алгоритм лікування на основі найкращих наявних доказів, прагматичних та патофізіологічних міркувань наведений на рисунку 3 (Williams et al., 2018).

Рекомендації

Відповідно до офісних показників, АТ класифікують як оптимальний, нормальний, підвищений нормальний АТ або АГ 1-3-го ст. (I, C). Діагноз АГ базується на (I, C):

- повторних вимірюваннях офісного АТ під час ≥1 візиту до лікаря, за винятком випадків тяжкої АГ (наприклад, 3-го ст. та особливо у пацієнтів із високим ризиком) або
- вимірюванні АТ методом амбулаторного й домашнього моніторингу.

Для оцінки наявності НМОН в усіх пацієнтів слід вимірювати креатинін сироватки крові, розрахункову швидкість клубочкової фільтрації, електролітів та співвідношення альбумін/креатинін (I, B). Електрокардіограма у 12 відведень є доцільною для усіх хворих, а ехокардіографія – у разі відхилень на електрокардіограмі або наявності ознак/симптомів дисфункції ЛШ (I, C). Фундоскопія або візуалізація сітківки рекомендовані особам з АГ 2-3-го ст. та всім хворим на АГ та ЦД (I, C).

При АГ 1-го ст. лікування необхідно починати на підставі абсолютного СС-ризiku, передбачуваної користі протягом життя та наявності НМОН. Пацієнтам з АГ 2-го ст. або вище рекомендовано фармакотерапію (I, A).

Що стосується офісних цільових рівнів АТ, первинною метою лікування має бути зниження АТ до <140/90 мм рт. ст., а наступні показники слід адаптувати залежно від віку та супутніх патологій (I, A). У пацієнтів, які отримували терапію у віці 18-69 років, у більшій частині варто знизити систолічний АТ (САТ) до цільового діапазону 120-130 мм рт. ст. (I, A). У пролікованих хворих віком ≥70 років рекомендований САТ зазвичай становить <140 мм рт. ст. (<130 мм рт. ст. якщо можливо на індивідуальному рівні) (I, A). У всіх осіб, що пройшли лікування, необхідно знизити діастолічний АТ (ДАТ) до <80 мм рт. ст. (I, A). Людям із підвищеним нормальним або високим АТ рекомендовано корекцію способу життя (I, A).

Антигіпертензивне лікування у більшості хворих рекомендовано розпочинати з поєднання двох препаратів, бажано в одній таблетці (single-pill) (I, B). Виняток становлять слабкі пацієнти похилого віку та хворі на АГ 1-го ст. із низьким ризиком (особливо якщо САТ <150 мм рт. ст.) (I, B). Найбільш оптимальні комбінації включають блокатор ренінангіотензинової системи (РАС) – іАПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА) та блокатор кальцієвих каналів (БМК) чи діуретик; також можуть бути використані інші комбінації ліків із п'яти основних класів, як-от іАПФ, БРА, β-блокатор, БМК, тіазидні/тіазидоподібні діуретики (I, A).

Якщо АТ не вдається контролювати за допомогою комбінації двох препаратів, доцільним є застосування трикомпонентної терапії, зазвичай блокатора РАС із БМК та діуретика, бажано в одній таблетці (I, A). У разі якщо за такого лікування АТ також не піддається контролю, слід додати спіронолактон, а за його непереносимості – інші діуретики (приміром, амілорид), зокрема у вищих дозах, α-/β-блокатори або клонідин (I, B). Поєднання двох блокаторів РАС не рекомендоване (III, A).

Терапія ЦД

Обґрунтування

Запобігання АССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу здійснюється за тими самими принципами, що й в осіб без даної хвороби, за винятком необхідності контролю рівня глюкози. Досягнення цільових показників АТ і ХС ЛПНЩ є особливо важливим. Оптимізація способу життя є першочерговим пріоритетом у межах профілактики АССЗ та лікування ЦД.

Встановлено важливість інтенсивного зниження глюкози щодо зменшення ймовірності розвитку ССЗ в осіб, у котрих нещодавно виявили ЦД. Окрім того, підтверджено необхідність жорсткого контролю глюкози для зниження ризиків як мікро-, так і макросудинних ускладнень у чоловіків та жінок із ЦД 1-го типу (Marx et al., 2021).

Рекомендації

Особам із ЦД для запобігання розвитку ССЗ рекомендовано модифікацію способу життя, зокрема відмовитися від куріння, споживати продукти з низьким вмістом насичених жирів та високим – клітковини, займатися аеробними фізичними вправами й силовими тренуваннями (I, A). Також пацієнтам слід зменшити споживання енергії для втрати, запобігання або уповільнення набору ваги (I, A).

Цільовий рівень глікованого гемоглобіну для зниження СС-ризiku та мікросудинних ускладнень ЦД у більшості дорослих із ЦД 1-го або 2-го типу становить <7% (53 ммоль/моль) (I, A).

Метформін рекомендований як терапія першої лінії після оцінки функції нирок у більшості пацієнтів без перенесених АССЗ, ХХН або СН (I, B). В осіб із ЦД 2-го типу та АССЗ доцільне застосування агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1RA) або інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (SGLT2) для зменшення кардіоваскулярних та/або кардіоренальних наслідків (I, A). Із цієї ж метою слід призначати інгібітор SGLT2 хворим на ЦД 2-го типу та ХХН (I, A). Пацієнтам із ЦД 2-го типу та СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) рекомендовано інгібітор SGLT2 для зменшення кількості госпіталізацій із приводу СН та летальних випадків від ССЗ (I, A).

Антитромботична терапія

Обґрунтування

Метааналіз даних пацієнтів, що характеризуються низьким СС-ризиком, продемонстрував зниження частоти АССЗ на 12% на тлі застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК), але збільшення великої кровотечі (Baigent et al., 2009).

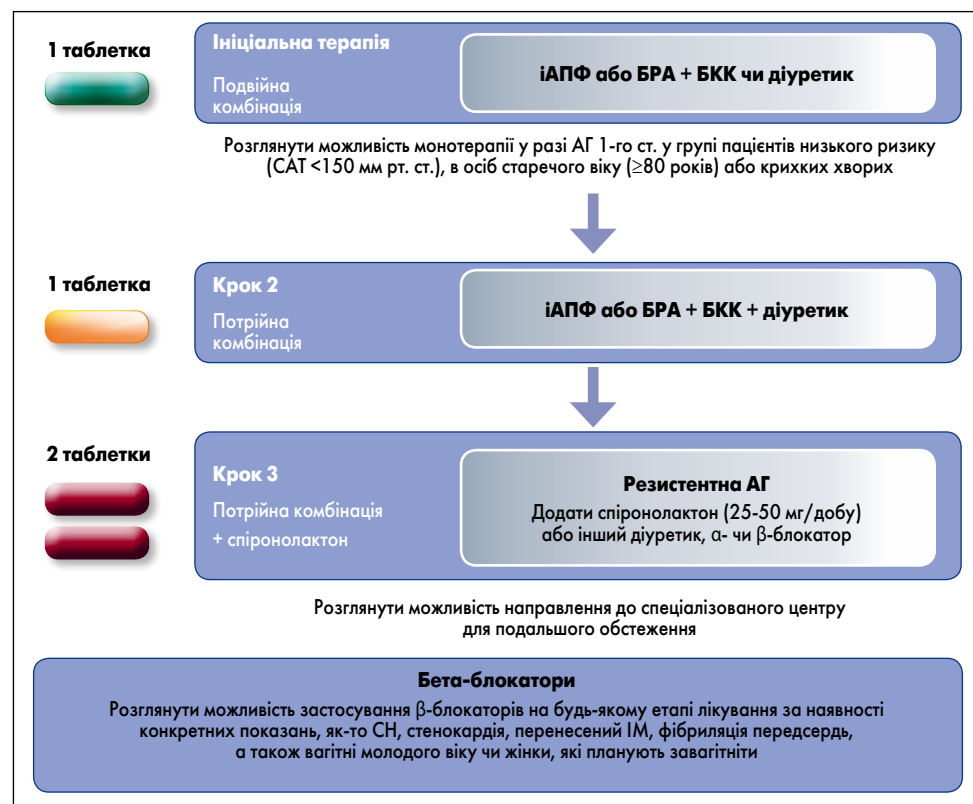


Рис. 3. Основна стратегія лікування АГ

Примітка: Цей алгоритм підходить для більшості пацієнтів із НМОН, ЦД, цереброваскулярними патологіями та захворюваннями периферичних артерій.

Табл. 2. Визначення АГ відповідно до офісного, амбулаторного та домашнього моніторингу АТ			
Категорія	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	
Офісне вимірювання АТ	≥140	та/або	≥90
Амбулаторне вимірювання АТ			
Денний показник (або при пробудженні)	≥135	та/або	≥85
Нічний показник (або при засинанні)	≥120	та/або	≥70
24-годинний показник	≥130	та/або	≥80
Вимірювання АТ у домашніх умовах	≥135	та/або	≥85

Оновлений метааналіз не показав зменшення смертності від ССЗ або будь-яких причин на тлі АСК, але було виявлено меншу ймовірність нефатального ІМ та ішемічного інсульту. При цьому ризик великої, внутрішньочерепної та шлунково-кишкової кровотечі зріс, але не фатальної (Abdelaziz et al., 2019). Тож загалом, хоча АСК не слід рутинно призначати пацієнтам без встановленого АССЗ, у деяких хворих із високим або дуже високим СС-ризиком потенційна користь переважає ризики (Halvorsen et al., 2014; Yusuf et al., 2021).

При підтвердженому АССЗ АСК асоційована зі значним зменшенням серйозних судинних ускладнень, включно з інсультом та коронарними подіями, та зниженням загальної смертності на 10% (Baigent et al., 2009). Ця користь переважає ризики кровотечі.

У хворих, що перенесли ІМ, інсульт або захворювання артерій нижніх кінцівок (ЗАНК), клопідогрель показав незначні переваги щодо ішемічних подій порівняно з АСК із подібним профілем безпеки.

Рекомендації

АСК у дозі 75-100 мг/добу рекомендована для вторинної профілактики ССЗ (I, A). Клопідогрель по 75 мг/добу є альтернативою АСК у разі її непереносимості (I, B). Клопідогрель у дозі 75 мг/добу може мати переваги перед АСК в осіб зі встановленим АССЗ (IIb, A). Застосування інгібітора протонної помпи разом з антитромбоцитарною терапією доцільне у пацієнтів, які мають значну ймовірність виникнення шлунково-кишкової кровотечі (I, B). У хворих на ЦД із високим або дуже високим ризиком ССЗ може бути розглянуто АСК у низьких дозах для первинної профілактики за відсутності чітких проти-показань (IIb, A).

Призначення антиагрегантів не рекомендоване особам із низьким/помірним СС-ризиком через підвищений ризик великої кровотечі (III, A).

Контроль ризику ССЗ залежно від клінічних умов Ішемічна хвороба серця

Обґрунтування

Аспекти профілактики ССЗ залежать від конкретних клінічних умов. Значна кількість пацієнтів вже мають супутні захворювання, що наражає їх на додатковий ризик. Серед коморбідностей, які можуть супроводжувати ІХС, слід відзначити СН, АГ, порушення ліпідного обміну та роботи щитовидної залози, ЦД, ожиріння, ХХН, апное уві сні тощо (McDonagh et al., 2021).

Рекомендації

Пацієнтам із перенесеним ІМ або реваскуляризацією рекомендовано приймати АСК у дозі 75-100 мг/добу (I, A). Також лікування АСК по 75-100 мг/добу можна розглядати в осіб без перенесеного ІМ або реваскуляризації в анамнезі, але з остаточно підтвердженою ІХС за допомогою візуалізації (IIb, C). При гострому коронарному синдромі слід застосовувати подвійну антитромбоцитарну терапію (ПАТТ) з інгібітором P2Y₁₂-рецепторів на додаток до АСК протягом 12 місяців, якщо немає протипоказань, таких як надмірний ризик кровотечі (I, A).

Хворим на хронічний коронарний синдром, окрім АСК, необхідно використовувати клопідогрель у дозі 75 мг/добу протягом шести місяців після коронарного стентування, незалежно від типу стенту, якщо не вказаний коротший термін (1-3 місяці) через ризик або виникнення загрозливої для життя кровотечі (I, A).

Інгібітори АПФ (або БРА) рекомендовані у випадках, коли у пацієнтів наявні інші клінічні стани, наприклад СН, АГ або ЦД (I, A). Бета-блокатори доцільно приймати особам із дисфункцією

ЛШ або систолічною СН (I, A). Хворим на підтверджене АССЗ варто призначити пероральне гіполіпідемічне лікування для досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та його зниження $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем (I, A).

Серцева недостатність

Обґрунтування

Лікування СН спрямоване на зменшення смертності, кількості госпіталізацій та поліпшення якості життя хворих (McDonagh et al., 2021). Для досягнення цієї мети необхідні мультидисциплінарний підхід та структуроване подальше спостереження з навчанням і корекцією способу життя пацієнтів, оптимізацією фармакотерапії, використанням засобів телемедицини, психосоціальною підтримкою та покращенням доступу до медичної допомоги (McAlister et al., 2004; Feltner et al., 2014).

Рекомендовано проводити скринінг усіх осіб із СН на наявність супутніх захворювань та якщо такі виявлено – призначити відповідне лікування.

Рекомендації

Для зниження ризику госпіталізації та смерті осіб із симптоматичною СН II-IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) зі зниженою ФВ (ФВ ЛШ <40%) має бути включено до комплексної програми кардіологічної реабілітації (I, A). Стабільним хворим на СНзНФВ з метою зменшення ймовірності госпіталізації з приводу СН рекомендовано кардіологічну реабілітацію на основі фізичних навантажень (I, A). Окрім того, необхідно проводити скринінг пацієнтів із СН щодо ССЗ та інших соматичних супутніх захворювань і у разі їх наявності лікувати, якщо доступні ефективні й безпечні втручання не лише для полегшення симптомів, але й для покращення прогнозу (I, A).

Застосування іАПФ на додаток до β -блокаторів та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (AMR) є доцільним в осіб із симптоматичною СНзНФВ для зниження ризику госпіталізації та смерті (I, A). Бета-блокатор як доповнення до іАПФ або інгібітора рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI) та AMR пацієнтам зі стабільною симптоматичною СНзНФВ слід призначати для зменшення ймовірності госпіталізації та летальних випадків через СН (I, A).

AMR рекомендовані категорії хворих на СНзНФВ, які вже проходили лікування іАПФ (або ARNI) та β -блокатором, для зниження ризику госпіталізації та смерті (I, A). Слід розглянути заміну іАПФ сакубітрілом/валсартаном для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті у пацієнтів зі СНзНФВ (I, B).

Застосування БРА може бути доцільним для зниження ризику госпіталізації через СН або летальності від ССЗ в осіб із симптоматичною СНзНФВ, у яких наявна непереносимість іАПФ та/або ARNI (пацієнти також повинні отримувати β -блокатори та AMR) (I, B). Дапагліфлозін чи емпагліфлозін рекомендовані хворим на СНзНФВ на додаток до оптимального лікування іАПФ (або ARNI), β -блокаторів і AMR для зменшення ймовірності госпіталізації та смерті (I, A). Діуретики варто застосовувати пацієнтам із СНзНФВ з ознаками та/або симптомами застійних явищ для зниження ризику госпіталізації (I, C).

Цереброваскулярні захворювання

Обґрунтування

Терапевтичні втручання при цереброваскулярних захворюваннях залежать від типу інсульту – ішемічного або геморагічного (Kernan et al., 2014; Steiner et al., 2014).

Ішемічні події переважно викликані атеротромбозом, серцевою емболією або захворюванням дрібних судин (Ornello et al., 2018).

Внутрішньомозкові крововиливи здебільшого спричинені гіпертонічною та/або церебральною амілоїдною ангіопатією (Rodrigues et al., 2018). Також вони можуть бути спровоковані стрибками показників АТ, використанням антикоагулянтів або захворюваннями, що погіршують коагуляцію (Steiner et al., 2014). У пацієнтів з ішемічним інсультом або ТІА антитромботичні засоби запобігають подальшим судинним подіям.

Кардіоемболічний ішемічний інсульт, що виникає переважно при фібриляції передсердь (ФП), потребує призначення антикоагулянтів (Klijn et al., 2019; Giugliano, 2013). За некардіоемболічного механізму епізоду рекомендовані інгібітори циклооксигенази тромбоцитів.

АСК є найбільш вивченим антитромботичним препаратом при некардіоемболічному ішемічному інсульті. У дозі 75-150 мг/добу препарат зменшує ймовірність повторного ішемічного інсульту та серйозних судинних подій (Baigent et al., 2009). Клопідогрель демонструє незначну перевагу над АСК (CAPRIE Steering Committee, 1996).

Особам з інсультом або ТІА, у котрих АТ становить 140/90 мм рт. ст. або вище, необхідно знизити АТ для зменшення ймовірності повторного епізоду (Wang et al., 2016). Оптимальні цільові значення АТ у цій когорті хворих чітко не визначені, як і загальноприйнята схема приймання препаратів. Однак більшість наявних доказів свідчать на користь застосування іАПФ, БРА та діуретиків.

Рекомендації

Пацієнтам із цереброваскулярними порушеннями рекомендовано модифікацію способу життя на додаток до відповідного фармакологічного лікування (I, A). В осіб з ішемічним інсультом або ТІА слід проводити профілактику антитромботичними засобами залежно від механізму розвитку хвороби (I, A).

У хворих, що перенесли некардіоемболічний ішемічний інсульт або ТІА, доцільне застосування антиагрегантів, кардіоемболічний або ТІА – антикоагулянтів (I, A). Пацієнтам із некардіоемболічним ішемічним інсультом чи ТІА рекомендовано профілактику лише АСК, дипіридамолом з АСК або тільки клопідогрелем (I, A). В осіб із малим ішемічним інсультом або ТІА слід розглянути можливість застосування ПАТТ з АСК та клопідогрелем або з АСК та тікагелором протягом трьох тижнів після гострої події (IIa, A).

Захворювання артерій нижніх кінцівок

Обґрунтування

Як симптоматичне, так і безсимптомне ЗАНК пов'язане з подвоєнням 10-річної частоти коронарних подій, летальних випадків від ССЗ та загальної смертності (Fowkes et al., 2008). Усі пацієнти із ЗАНК потребують модифікації способу життя і призначення фармакологічної терапії. Статини забезпечують помірне поліпшення ходьби та знижують ризик розвитку несприятливих подій із боку кінцівок (Kumbhani et al., 2014). Поєднання статину з езетимібом або інгібітором PCSK9 також має сприятливі ефекти (Bonasa et al., 2018).

У контексті контролю АТ слід зазначити, що САТ <110-120 мм рт. ст. може збільшити серцево-судинні події у пацієнтів із ЗАНК. Інгібітори АПФ та БРА знижують їх частоту і мають переваги перед іншими препаратами (як монотерапія або частина комбінованого лікування) (Shahin et al., 2013).

Рекомендації

Всім пацієнтам із ЗАНК рекомендовано відмовитися від куріння (I, B). Здорове харчування та фізична активність є доцільними для всіх осіб із ЗАНК (I, C). Для пацієнтів із переміжною кульгавістю необхідні тренування під наглядом (I, A), якщо ж такі заняття неможливі або недоступні – без нагляду (I, C).

Пацієнтам із симптоматичним ЗАНК рекомендоване призначення антиагрегантів (I, C). У разі супутніх ЗАНК та АГ варто контролювати АТ на рівні <140/90 мм рт. ст. (I, A). У хворих на ЗАНК та ЦД потрібний суворий контроль глікемії (I, A).

Інгібітори АПФ або БРА слід розглядати як терапію першої лінії у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій та АГ (IIa, B). В осіб із ЦД та хронічним симптоматичним ЗАНК без високого ризику кровотечі можна розглянути комбінацію ривароксабану (2,5 мг двічі на добу) та АСК (100 мг/добу) (IIb, B).

Хронічна хвороба нирок

Обґрунтування

Тяжка ХХН асоційована із дуже високою ймовірністю ССЗ і вважається еквівалентною ризику ІХС. Зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації виникають нетрадиційні фактори ризику та зростає ризик розвитку неатеросклеротичних ССЗ (Wanner et al., 2016).

Лікування статинами або комбінацією статину/езетимібу слід призначати хворим на ХХН із достатньо високим СС-ризиком, але не пацієнтам, що отримують замісну ниркову терапію. Ця рекомендація ґрунтується на результатах дослідження SHARP, які продемонстрували зменшення кількості серйозних атеросклеротичних подій на тлі лікування (Baigent et al., 2011).

При лікуванні ІХС на тлі ХХН пацієнти мають бути поінформовані про зміну клінічної картини при ХХН, а також супутні захворювання та ризики побічних ефектів, пов'язані з терапією.

Рекомендації

Пацієнтам із ЦД, АГ та альбумінурією слід призначити лікування іАПФ або БРА (I, B). Ці препарати необхідно титрувати до максимально допустимої та переносимої дози. Комбіноване лікування іАПФ та БРА не рекомендоване (III, C).

Фібриляція передсердь

Обґрунтування

Комплексний підхід до лікування ФП спрощує надання всеосяжної допомоги пацієнтам. Відповідно до цієї стратегії (ABC), «А» передбачає антикоагуляцію/запобігання інсульту, «В» – краший моніторинг симптомів та «С» – контроль ССЗ та супутніх захворювань (Hindricks et al., 2021). Підхід ABC дозволяє знизити ризик летальних випадків від будь-яких причин та комбінованої кінцевої точки, що включає інсульт, велику кровотечу, СС-смерть і першу госпіталізацію, частоту СС-подій, а також витрати, пов'язані зі здоров'ям (Pastori et al., 2019; Yoon et al., 2019).

Рекомендації

Виявлення факторів ризику, супутніх патологій та їх контроль слід розглядати як невід'ємну частину лікування (I, B). Для зменшення тягаря ФП та тяжкості симптомів рекомендовано оптимізацію способу життя і таргетну терапію коморбідних станів (I, B). Пацієнтам із ФП та АГ варто звернути увагу на належний контроль АТ, щоб зменшити рецидиви ФП, ризик інсульту та кровотечі (I, B).

Підготувала Олена Коробка

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2,3}

**3 сучасні молекули проти
2 основних факторів ризику
в 1 таблетці**



Роксипер®

розувастатин/периндоприл/індапамід
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

10 мг/4 мг/1,25 мг 10 мг/4 мг/2,5 мг
20 мг/4 мг/1,25 мг 20 мг/4 мг/2,5 мг

НОВЕ*



1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Krka: Company presentation [internet]. Krka, d. d., Novo mesto; 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. *у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Роксипер (Roxiper®)

Склад: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід; 1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ 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 синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду. **Протипоказання.** Пов'язані з розувастатином Підвищена чутливість до розувастатину. Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми. Міопатія. Супутній прийом циклоспорину. Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції. Пов'язані з периндоприлом: Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. II або III триместр вагітності. Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). Супутнє застосування із сакубітрілом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду. Печінкова енцефалопатія. Тяжка печінкова недостатність. Гіпокаліємія. Застосування у комбінації з неантиаритмічними

препаратами, що спричиняють тахікардію типу «пірует». Період годування груддю. Протипоказання для застосування лікарського засобу: Усі протипоказання, що пов'язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати: пацієнтам на діалізі, пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю. **Побічні реакції:** реакції гіперчутливості, запаморочення, головний біль, парестезія, спотворення смаку, сонливість, неприємний смак, 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 Стівенса-Джонсона, судоми м'язів, ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчка, артралгія, міалгія, міопатія, рабдоміоліз, пошкодження сухожиль, імуноопосередкована некротична міопатія, ниркова недостатність, гематурія, еректильна дисфункція, гінекомастія, астенія, біль у грудях, нездужання, периферичні набряки, пірексія, втома, підвищення рівня сечовини в плазмі крові, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, підвищення рівня білірубину в плазмі крові, підвищення рівнів ферментів печінки, продовження інструкції: зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, підвищення рівня глюкози в плазмі крові, підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові, подовження інтервалу QT на ЕКГ, слабкість. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

За додатковою інформацією на території України звертатися: ТОВ «КРКА Україна» м. Київ, Україна, 01015, вул. Старонаводницька, 13, оф. 127, ПС 42 Телефон +38 (044) 354 26 68.

Повна інформація про лікарські засоби наведена в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



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

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

За матеріалами XXII Національного конгресу кардіологів України (21-24 вересня 2021 року, м. Київ)

На сьогодні артеріальна гіпертензія (АГ) являє собою одну з найважливіших проблем населення світу. Підвищений артеріальний тиск (АТ) без належного контролю може призвести до інфаркту, інсульту, ниркової чи серцевої недостатності, погіршення зору та інших ускладнень, які є небезпечними для життя. Про те, як підвищити ефективність терапії АГ і контролювати супутні фактори ризику розповідають завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Йосипович Жарінов і д. мед. н., професор кафедри терапії та сімейної медицини післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету Сергій Валерійович Федоров.

Важливість контролю АГ

Нещодавно були опубліковані дані об'єднаного аналізу 1201 популяційного дослідження, що включало 104 млн учасників, в якому вивчали світові тенденції прогресу в лікуванні та контролі АГ із 1990 по 2019 рр. (NCD Risk Factor Collaboration, 2021). Ось кілька ключових висновків даної роботи:

1. У 2019 р. вік-стандартизоване поширення АГ (серед осіб від 30 до 79 років) становило 32% у жінок та 34% у чоловіків, подібно до показників 1990 р. (32 і 32% відповідно).

2. Відбулося зростання поширеності АГ у країнах із низьким рівнем економіки та зменшення — у розвинених країнах.

3. Найнижча поширеність АГ у Канаді, Перу, Японії, Тайвані й Південній Кореї.

4. Належний контроль АТ 2019 р. був у 23% жінок та 18% чоловіків.

5. Найкращі показники контролю АТ і лікування АГ простежувалися у країнах, як-то Південна Корея, Канада, Ісландія (лікування >70%, контроль >50%), дещо менше — у США, Коста-Риці, Німеччині, Португалії, Тайвані.

АГ — один із основних модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) і причина 54% інсультів та 47% кардіоваскулярних подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця.

Відповідно до аналізу даних 1,25 млн дорослих осіб віком від 30 років без ССЗ (1997-2010), взятих з електронної бази CALIBER, високий систолічний АТ (САТ) збільшує ймовірність розвитку інсульту на 44%, субаракноїдальної кровотечі — на 43%, стабільної стенокардії — на 41%, інфаркту міокарда — на 29%, серцевої недостатності (СН) — на 27%, захворювання периферичних артерій — на 35%, анеризми черевної аорти — на 8%.

За словами професора Федорова, ключовими цілями у лікуванні АГ, які відображені у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC, 2018) і настанові Міжнародного товариства з гіпертензії (ISH, 2020), є:

- досягнення та підтримка цільового рівня АТ;
- модифікація чинників ризику;
- ефективне лікування супутніх хвороб.

За даними двох метааналізів, зниження САТ на 10 мм рт. ст. чи діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. зменшує ймовірність серцево-судинних (СС) ускладнень на 20%, загальної смертності — на 10-15%, інсульту — на ~35%, вінцевих подій — на 20% і СН — на ~40% (Dena Ettehad et al., 2016; Thomopoulos et al., 2014).

Антигіпертензивні засоби: аспекти вибору

ССЗ розвиваються на п'ять років швидше на тлі АГ, тому варто якомога раніше розпочати якісне лікування для запобігання ускладненням. Головні критерії вибору антигіпертензивних засобів: ефективне досягнення цільових значень АТ, сприятливе переносимість ліків, економічна прийнятність та просте вживання (фіксована комбінація).

Основними класами препаратів для терапії АГ є (ESC, 2018):

- блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) — інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);
- діуретики;
- блокатори кальцієвих каналів (ББК);
- β-блокатори.

Сергій Валерійович підкреслив, що для стартової терапії більшість хворих на АГ потребують щонайменше двох гіпотензивних засобів, бажано у фіксованій комбінації. Відомо, що поєднання блокаторів РААС із ББК або тiazидними діуретиками забезпечує хороший контроль АТ і позитивно впливає на прогноз.

На додачу, в лікуванні АГ препарати групи іАПФ мають низку таких переваг і показань

для застосування, як АГ, СН, безсимптомна дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), перенесений інфаркт міокарда, хронічна ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок (Hernan et al., 2020).

Одним із представників іАПФ є периндоприл, серед особливостей якого — більша специфічність щодо органів-мішеней, потужніше гальмування тканинної та плазмової форм АПФ, тривала дія, відсутність потреби у титруванні для досягнення ефективної дози та менша ймовірність гіпотензії у разі приймання першої дози. Відомі також плейотропні ефекти цієї молекули, яка при зменшенні ендотеліальної дисфункції та хронічного запалення низької інтенсивності стримує прогресування атеросклерозу різних локалізацій.

З-поміж діуретиків, які застосовують у складі комбінованої гіпотензивної терапії (tiazидних і tiazидоподібних), доцільно відзначити індапамід. Як відомо, при порівнянні індапаміду з іншими препаратами цього класу він є найбільш метаболічно нейтральним. Важливо, що за рахунок високої біодоступності індапаміду (93%) спостерігається значно триваліший ефект.

У дослідженні G.C. Roush et al. (2015) автори дійшли таких висновків:

1. Індапамід знижує САТ на 54% ефективніше, ніж гідрохлортiazид (ГХТЗ). Своєю чергою хлорталідон достовірно не перевищує ГХТЗ щодо антигіпертензивної ефективності.

2. Індапамід зберігає антигіпертензивну ефективність протягом 32 год, тоді як ГХТЗ — менш ніж 24 год.

3. На відміну від ГХТЗ, індапамід довів здатність зменшувати індекс маси міокарда ЛШ на 17%.

4. Індапамід може зменшувати мікроальбумінурію, а про ГХТЗ таких даних немає.

Через місяць після оновлення настанов ESC (2018) щодо лікування АГ B. Williams et al. (2018) опублікували роботу, в якій представили низку критеріїв стосовно оптимального вибору фіксованих комбінацій гіпотензивних засобів. Приміром, якщо у пацієнта є прояви СН і діастолічної дисфункції ЛШ, для профілактики СН краще поєднувати діуретики із блокаторами РААС. В інших ситуаціях як прогнозомодифікувальні препарати переваги мають блокатори РААС і ББК.

COVID-19 та АГ

Також спікер не оминув дуже важливу на сьогодні проблему — COVID-19 та АГ як часте фонове захворювання. За прогнозами американських епідеміологів, із цією хворобою лікарі стикатимуться в жорстких межах карантинних обмежень ще принаймні до кінця 2022 р. Потім, за прогнозами, COVID-19 перейде у ранг сезонних інфекцій.

Проте відомо, що АГ, разом з іншими вагомими кардіометаболічними факторами ризику, негативно впливає на виживання хворих із середньотяжким чи тяжким перебігом COVID-19. За даними дослідження, проведеного у Нью-Йорку, в якому взяли участь 5700 госпіталізованих

із COVID-19 хворих на АГ, наслідки коронавірусної інфекції були такими (Richardson et al., 2020):

- 21% померли;
- 14,2% проходили лікування у відділеннях інтенсивної терапії;
- 12,2% отримували штучну вентиляцію легень;
- 3,2% потребували діалізу.

Предикторами несприятливого прогнозу, крім АГ, були такі супутні патології, як цукровий діабет, ожиріння і хронічне обструктивне захворювання легень.

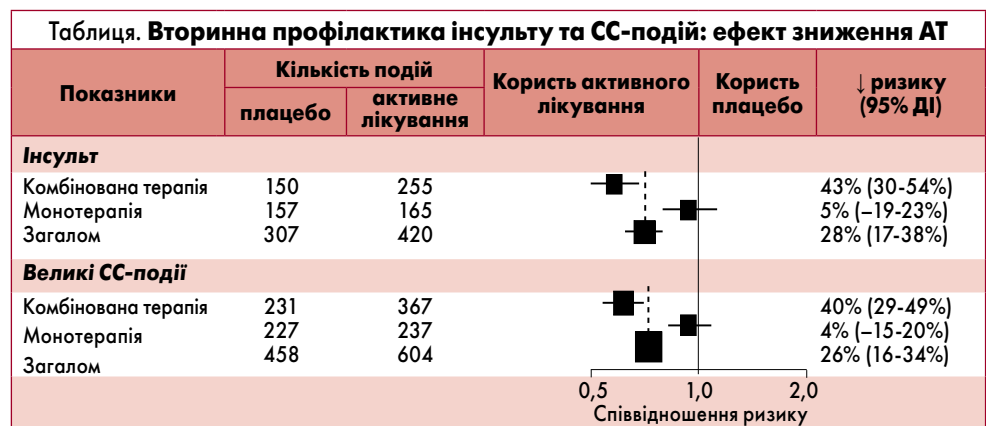
Ще один метааналіз показав, що серед 44 672 пацієнтів із COVID-19 АГ виявлено у 12,8% осіб та 39,7% померлих (Wu, McGoogan, 2020).

Які можливі механізми впливу АГ на перебіг COVID-19? Насамперед, це надекспресія АПФ2 та активація РААС у хворих на ССЗ. Важливу роль відіграє і дисрегуляція імунної системи при АГ, а саме дисфункції цитотоксичних Т-лімфоцитів і Т-кілерів, надпродукція прозапальних цитокінів, що так само простежується при COVID-19. Інгібітори АПФ чи БРА шляхом кращого контролю АГ здатні відновити, щонайменше частково, дисрегуляцію імунітету при АГ (Guzic, 2020).

Важливим чинником погіршення прогнозу COVID-19 в осіб із супутньою АГ є ендотеліальна дисфункція. Препарати для лікування АГ і контролю АТ, а саме іАПФ, БРА, статини тощо, стримують прогресування ендотеліальної дисфункції та, відповідно, покращують прогноз коронавірусної інфекції (Evans et al., 2020). Зокрема, застосування фіксованої комбінації препаратів периндоприл + індапамід асоційоване із поліпшенням функції ендотелію, зокрема ендотелійзалежної вазодилатації, незалежно від гіпотензивного ефекту (Ghiadoni et al., 2009).

О.Й. Жарінов підняв важливе питання — як зменшити кількість застосовуваних препаратів і зробити лікування зручнішим для пацієнта, і не лише при первинній профілактиці, коли перенесений ІМ, стенокардія та порушення мозкового кровообігу відсутні, але й при вторинній, за наявності серйозних СС-подій. У цьому контексті лектор звернув увагу на зміни, які відбулися в підходах до первинної профілактики у рекомендаціях ESC (2021). Так, у новій настанові особливий акцент зроблено на необхідності припинення куріння та зазначено, що відмова від цієї згубної звички забезпечує найсуттєвіше збільшення очікуваної тривалості життя у молодших пацієнтів.

Щодо контролю АГ, призначення лікування на ранніх етапах також збільшує очікувану тривалість життя (при зниженні САТ на 10 мм рт. ст.). Також це стосується зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Професор наголосив, що якщо мова йде про первинну профілактику і рішення щодо використання статинів, найбільш значущих переваг слід очікувати в тих пацієнтів, які почали приймати ліпідознижувальні та антигіпертензивні ліки у віці 40-45 років, звісно, якщо є підстави для призначення медикаментозної профілактики.



За даними метааналізу, в який було включено 48 досліджень із загальною кількістю більш ніж 340 тис. учасників, ефективне зниження АТ достовірно зменшувало ймовірність розвитку СС-подій (The Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2021). Так, при зниженні САТ лише на 5 мм рт. ст. ризик серйозних СС-ускладнень зменшувався приблизно на 10%, незалежно від попередніх діагнозів ССЗ і навіть за нормальних або високих нормальних значень АТ. Ці результати свідчать про те, що фіксований ступінь фармакологічного зниження АТ однаково ефективний для первинної та вторинної профілактики основних ССЗ, навіть при рівнях АТ, які на даний час не розглядаються як мішені лікування.

У випробуванні PROGRESS вивчали ефективність іАПФ периндоприлу щодо зниження АТ у хворих на АГ і без такої з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі та, відповідно, його вплив на вторинну профілактику інсульту (MacMahon et al., 2001). Загалом 6105 осіб зі 172 медичних центрів Азії, Австралії та Європи були випадковим чином рандомізовані на групи:

- активного лікування (n=3051), що передбачало гнучкий режим на основі периндоприлу (4 мг/добу) із додаванням діуретика індапаміду на розсуд лікарів;
- плацебо (n=3054).

За чотири роки спостереження на тлі активного лікування (одним препаратом чи комбінацією) АТ знижувався на 9/4 мм рт. ст. Загалом 10% осіб, яким було призначено терапію, перенесли інсульт порівняно із 14% на тлі плацебо. У групі активного лікування на 26% знижувався ризик серйозних СС-подій, а також відзначалося подібне зменшення ймовірності інсульту в підгрупах з/без АГ.

При комбінованій терапії периндоприлом та індапамідом АТ знижувався на 12/5 мм рт. ст., ризик інсульту — на 43%. На тлі периндоприлу АТ знижувався на 5/3 мм рт. ст. і не привів до помітного зменшення ймовірності інсульту (таблиця).

Таким чином, було отримане ще одне свідчення суттєвих переваг фіксованої комбінації периндоприлу та індапаміду на початку антигіпертензивної терапії у пацієнтів із високим ризиком ССЗ.

Чи слід призначати статини у комплексному лікуванні АГ?

Статини являють собою потужну гіполіпідемічну терапію та впливають на ендотеліальну дисфункцію (Sever et al., 2003). У настанові ESC (2019) щодо менеджменту дорослих пацієнтів із дисліпідеміями рекомендовано призначати статини як частину комплексної стратегії первинної профілактики для хворих із підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ та високим кумулятивним 10-річним СС-ризиком за шкалою SCORE. Варто відзначити, що первинна профілактика препаратами цієї групи приводить до значного зниження СС-захворюваності у короткостроковій та довгостроковій перспективах. Найпотужнішим із наявних на сьогодні статинів є розувастатин.

У дослідженні HOPR-3 (2016) застосування 10 мг розувастатину сприяло зменшенню ХС ЛПНЩ на 26,5%, що супроводжувалося зниженням частоти інфаркту міокарда на 35% (p=0,02) та мозкового інсульту на 30% (p=0,02) порівняно із плацебо у пацієнтів без наявних ССЗ із двома факторами СС-ризiku. Крім того, приймання статинів асоційоване з покращенням прогнозу при COVID-19, що є важливим для осіб із наявними чинниками СС-ризiku (Kow et al., 2020).

На даний час в арсеналі лікаря наявний комбінований препарат **Роксипер**, до складу якого входять розувастатин, периндоприл та індапамід. Роксипер — це сучасне та просте лікування АГ і гіперліпідемії як основних факторів ризику ССЗ. Поєднання в одній таблетці трьох молекул дозволяє підвищити прихильність пацієнтів до терапії.

Отже, при дотриманні основних принципів профілактики СС-ускладнень, як-от зниження АТ і корекція резидуальних ризиків, застосування статинів дозволяє підвищити якість та тривалість життя більшості хворих.

Підготувала **Мар'яна Гнатів**

Аспекти лікування хворих на ревматичну поліміалгію

Ревматична поліміалгія (РПМ) – запальне захворювання, що супроводжується болем і скутістю м'язів шиї, плечового пояса та стегон. РПМ переважно вражає дорослих віком від 50 років, найчастіше жінок. Італійське товариство ревматологів (SIR) розробило настанову щодо ведення пацієнтів із ревматичною поліміалгією. Ключова мета – надання обґрунтованих та чітких рекомендацій на основі систематичного огляду літератури на допомогу лікарям різного фаху, як-то ревматологи, лікарі загальної практики, терапевти, геріатри, фізіотерапевти, реабілітологи тощо, для досягнення оптимального ведення дорослих пацієнтів із РПМ. Пропонуємо до вашої уваги основні положення цього документа.

Найвищу захворюваність на РПМ зареєстровано в осіб після 65 років, яка зростає у віці від 70 до 80 років. Серед населення країн Середземномор'я спостерігається нижча частота РПМ порівняно з мешканцями країн Північної Європи та особами скандинавського походження (Schaufelberger et al., 1995; González-Gay et al., 2017).

Для РПМ характерний швидкий початок, зустрічаються також форми із повільним («тліючим») та прогресувальним перебігом. Клінічні прояви РПМ включають біль і скутість у плечах, а також у проксимальних відділах рук, шиї, тазового пояса, стегон, які зазвичай двосторонні. Прояви скутості переважно неоднорідні й нерідко частково співпадають із болем (Mackie et al., 2015). Зазвичай біль триває більш ніж 45 хв в уражених ділянках, поступово зменшується від самого ранку і впродовж дня і погіршується після відпочинку. Окрім того, часто мають місце такі конституційні симптоми, як слабкість, втрата ваги та лихоманка (González-Gay et al., 2017).

Діагноз РПМ підозрюється, коли типові симптоми підтверджуються результатами лабораторних досліджень, як-то підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та/або С-реактивного білка (СРБ). Ультразвукове дослідження (УЗД) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) можуть бути корисними для оцінки наявності субдельто-подібного бурситу, теносиновіту двоголового м'яза плеча, синовіту плечового суглоба та/або тазостегнового бурситу, що підвищує точність діагностики (Dejaco et al., 2018).

Відповідні диференціальні діагнози включають ревматоїдний артрит у літньому віці, хворобу відкладення кристалів кальцію пірофосфату дигідрату, інфекції, злоякісні пухлини та, зокрема, гігантклітинний артеріїт, який асоційований із РПМ у 10-30% випадків (Michet, Matteson, 2008). У зв'язку з цим усіх пацієнтів із РПМ слід ретельно обстежувати

на наявність симптомів та ознак гігантклітинного артеріїту, що включають нещодавній головний біль, різке порушення зору (особливо монокулярну втрату зору), хронічний вивих нижньої щелепи, болючість або зменшення пульсації скроневих артерій (Salvarani et al., 2012).

Раннє виявлення, направлення до фахівців та лікування РПМ є дуже важливими аспектами ведення таких хворих (Sobrero et al., 2018). Клінічна відповідь на терапію, профілактика та моніторинг побічних ефектів – значущі складові комплексної програми лікування РПМ.

Матеріали й методи

Робоча група із залученням мультидисциплінарної команди виконала систематичний пошук літератури у базах даних Medline (через PubMed) та Embase із застосуванням структури запитань PICO (популяція, втручання, порівняння, результат). До аналізу були включені рекомендації з РПМ міжнародних наукових товариств, опубліковані з січня 2009 р. по січень 2019 р. Критерії виключення: неналежний дизайн дослідження, редакційні статті, коментарі, тези конференцій, описові/систематичні огляди; погана методологія та звітність; неоригінальні рекомендації (тобто дублювання або адаптація).

Кожну настанову було оцінено відповідно до рівня доказовості та сили рекомендацій за допомогою критеріїв Оксфордського центру доказової медицини 2009 р. (таблиця).

Результати

Усім критеріям відбору відповідали три оригінальні настанови, на основі яких були сформульовані рекомендації з лікування РПМ (Dejaco et al., 2015; Buttgerit et al., 2018; Slart et al., 2018). Алгоритм ведення пацієнтів із РПМ наведений на рисунку.

Клінічна оцінка осіб із РПМ

За наявності достатньої кількості клінічних даних для встановлення діагнозу РПМ необхідний спеціальний підхід для виключення станів чи пов'язаних із ними симптомів, що можуть імітувати РПМ. Наприклад, це можуть бути незапальні, запальні ураження (гігантклітинний артеріїт або ревматоїдний артрит), медикаментозні реакції, ендокринні захворювання, інфекції, пухлини (5, D).

При веденні пацієнта із РПМ слід враховувати такі моменти:

1. Важливість визначення супутніх патологій, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, непереносимості глюкози, серцево-судинних захворювань, дисліпідемії, виразкової хвороби, остеопорозу (особливо нещодавніх переломів), катаракти (факторів ризику) або глаукоми, хронічних чи рецидивних інфекцій.

2. Необхідність контролю сумісного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інших ліків та факторів ризику побічних ефектів, асоційованих із глюкокортикоїдами (5, D).

3. Роль факторів ризику рецидиву / тривалої терапії поки неясна. Вихідними чинниками, які були пов'язані з вищою частотою повторних епізодів та/або могли вплинути на довгострокове лікування у дослідженнях РПМ, були: жіноча стать, висока ШОЕ (>40 мм/год) та периферичний запальний артрит (5, D).

Лабораторні обстеження

Кожен пацієнт із РПМ спершу має пройти низку обстежень, щоб виключити потенційні стани, що імітують РПМ, та призначити оптимальну терапію. Потрібно визначити рівень СРБ та/або ШОЕ, ревматоїдний фактор, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, виконати аналізи сечі, крові (вміст глюкози, креатиніну), функціональні проби печінки, оцінити характеристики кісток (включно з кальцієм, лужною фосфатазою). Також можна розглянути доцільність проведення електрофорезу білків, вимірювання тиреотропного гормону і креатинінази (5, D).

На розсуд лікаря можуть бути розглянуті додаткові дослідження, такі як рентгенографія грудної клітки, ультразвукове дослідження черевної порожнини та денситометрія кісток (5, D). Позитронно-емісійна томографія із фтордезоксиглюкозою у поєднанні з комп'ютерною томографією (ФДГ-ПЕТ/КТ) продемонструвала високу діагностичну ефективність при РПМ (2, B).

Направлення до спеціаліста

Необхідність направлення до спеціаліста варто розглядати за розвитку атипових проявів, наприклад периферичного запального артрит, системних патологій, низьких маркерів запалення, а також у віці <60 років. Окрім того, хворому потрібно звернутися до фахівця у разі високого ризику або вже наявних побічних ефектів, пов'язаних із терапією, РПМ, що не піддається лікуванню глюкокортикоїдами (ГК), та/або виникнення рецидивів / тривалої терапії (5, D).

Лікування РПМ

Терапія першої лінії

Пацієнтам із РПМ рекомендоване призначення ГК на відміну від НПЗП, за винятком можливого короткочасного застосування НПЗП та/або анальгетиків у разі наявності болю, асоційованого з іншими станами (4, C). Терапію ГК слід розпочинати одразу ж після встановлення діагнозу РПМ (5, D).

Добову дозу ГК як ініціального лікування слід визначати відповідно до індивідуальних особливостей хворого, що має бути еквівалентною мінімальній ефективній дозі преднізолону 12,5-25 мг/добу. Використання преднізолону у вищій початковій дозі доцільно розглядати у пацієнтів зі значною імовірністю рецидиву та низьким ризиком розвитку несприятливих явищ. Своєю чергою в осіб із супутніми захворюваннями (як-то цукровий діабет, остеопороз, глаукома тощо) та іншими факторами ризику побічних ефектів, пов'язаних із ГК, можливе застосування препарату в меншій дозі. Ініціальні дози ≤7,5 мг/добу та >30 мг/добу не рекомендовані (2, B).

Графік зниження дози повинен бути індивідуалізований та базуватися на регулярному моніторингу активності хвороби, лабораторних маркерів та побічних ефектів. При поліпшенні стану можна розглянути поступове зменшення дози ГК на 10 мг/добу, еквівалентної преднізолону, протягом 4-8 тижнів. У разі рецидиву дозу слід підвищити до тієї, що була до зміни, і поступово знижувати (упродовж 4-8 тижнів) до дози, за якої стався рецидив.

Таблиця. Рівні доказовості та ступені сили рекомендацій	
Рівень	Доказовість
1	На основі метааналізу РКД або принаймні 1 РКД
2	На основі принаймні 1 контрольованого випробування без рандомізації або щонайменше 1 когортного дослідження
3	На основі принаймні 1 дослідження типу «випадок – контроль»
4	На основі серій випадків або когортних досліджень низької якості та ретроспективних досліджень
5	На основі експертних звітів чи висновків та/або клінічного досвіду авторитетних фахівців
Ступінь	Сила
A	Послідовні дослідження 1-го рівня
B	Послідовні дослідження 2-го чи 3-го рівня або екстрапольовані дані* досліджень 1-го рівня
C	Дослідження 4-го рівня або екстрапольовані дані* досліджень 2-го чи 3-го рівня
D	Дані досліджень 5-го рівня або суперечливі/непереконливі дослідження будь-якого рівня

Примітки: РКД – рандомізовані контрольовані дослідження. Екстрапольовані дані – це дані, отримані за обставин, що мають потенційні клінічно важливі відмінності від умов у дослідженні.
Адаптовано за Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009.

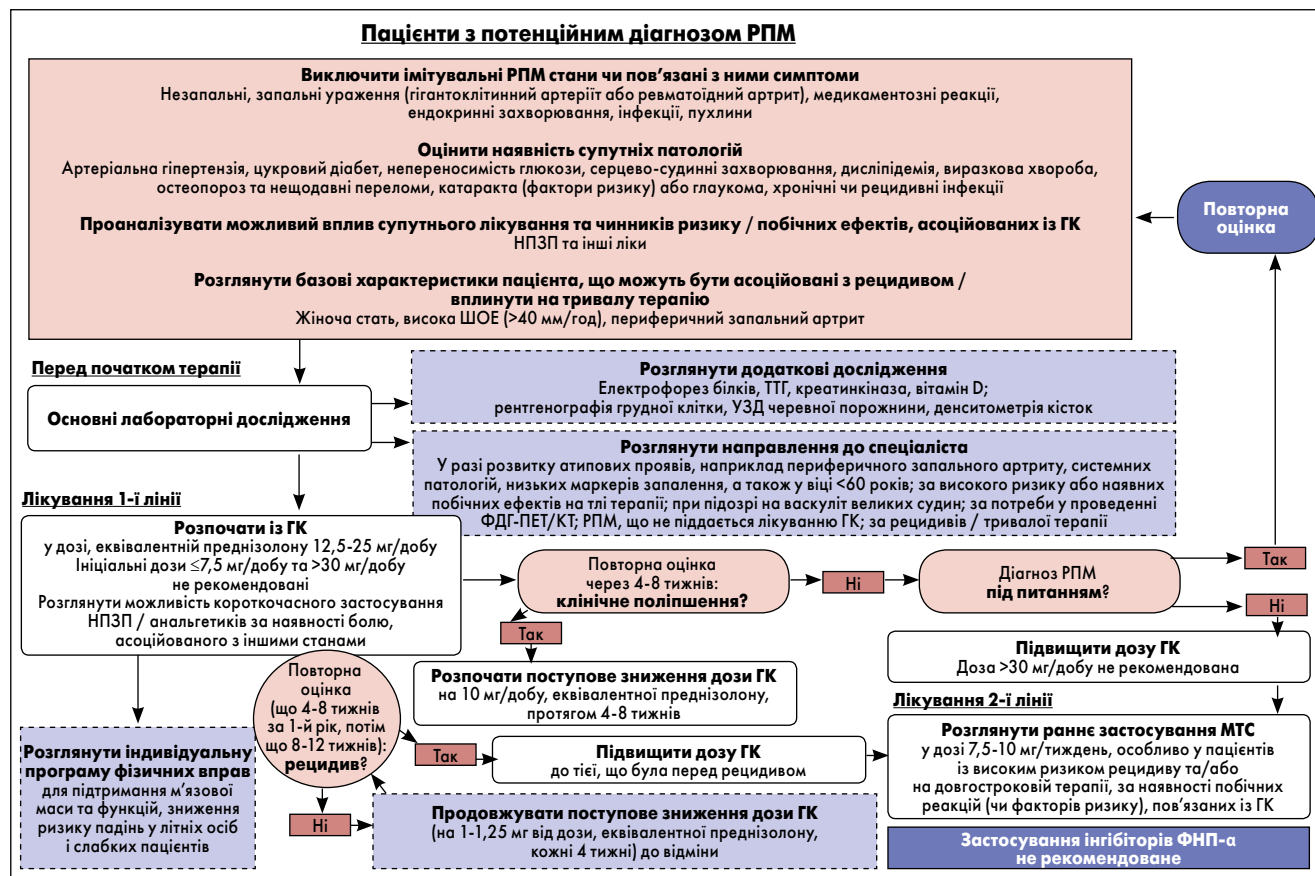


Рисунок. Терапія пацієнтів із РПМ

Примітки: РФ – ревматоїдний фактор, МТС – метотрексат, ФНП – фактор некрозу пухлин, АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду, ТТГ – тиреотропний гормон, ФДГ-ПЕТ/КТ – позитронно-емісійна томографія із фтордезоксиглюкозою у поєднанні з комп'ютерною томографією.

Після досягнення ремісії дозу преднізолону можна зменшувати на 1 мг кожні чотири тижні (або на 1,25 мг, наприклад за схемою приймання 10/7,5 мг через день) до відміни, якщо зберігається ремісія (5, D). При лікуванні пероральними ГК слід віддавати перевагу одноразовій дозі, а не декільком нижчим протягом дня (5, D).

Тривалість терапії ГК має бути індивідуалізованою у кожного пацієнта із РПМ та, за можливості, короткочасною у разі досягнення оптимальної ефективності (5, D).

Терапія другої лінії

Слід розглянути раннє введення метотрексату (МТС) на додаток до ГК, особливо у пацієнтів із високим ризиком рецидиву та/або на довгостроковій терапії, а також у разі наявності факторів ризику, коморбідних захворювань та/або супутнього лікування, коли ймовірний розвиток побічних реакцій, пов'язаних із ГК. Під час подальшого спостереження за хворим також можна розглядати доцільність застосування МТС в осіб із рецидивом або несприятливими явищами на тлі лікування ГС. У клінічних випробуваннях МТС використовувався перорально у дозі 7,5–10 мг/тиждень (1, A).

Застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) для лікування РПМ не рекомендоване (1, A). Специфічні рекомендації щодо інших біологічних препаратів, включно з інгібіторами інтерлейкіну-6, відсутні.

Нефармакологічні інтервенції

Для пацієнтів із РПМ слід розглянути індивідуальну програму фізичних вправ, спрямовану на підтримання м'язової маси та функцій, а також зниження ризику падінь, особливо у літніх осіб, які перебувають на тривалій терапії ГК, а також у слабких пацієнтів (5, D).

Мішені лікування та подальше спостереження

Метою лікування пацієнтів із РПМ є забезпечення найкращої медичної допомоги, що має ґрунтуватися на спільному рішенні, прийнятому пацієнтом та лікарем (5, D). Для хворих на РПМ слід розробити індивідуальний план терапії. При виборі початкової дози ГК та подальшому її зменшенні варто враховувати точку зору та вподобання пацієнта (5, D). Пацієнти повинні мати доступ до необхідної інформації з акцентом на впливі РПМ на якість життя та лікуванні (зокрема супутніх захворювань та їх предикторів), а також консультації щодо індивідуальних програм фізичних навантажень (5, D).

Кожний хворий, який отримує лікування із приводу РПМ у межах первинної або вторинної медичної допомоги, має проходити обстеження з оцінкою таких чинників, як:

- фактори ризику та дані щодо побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням ГК;
- супутні захворювання;
- приймання інших ліків;
- докази / фактори ризику рецидиву та асоційовані з довгостроковою терапією.

Контрольні візити до лікаря рекомендовані кожні 4–8 тижнів за перший рік і 8–12 тижнів – другий, а також у разі розвитку рецидиву чи зниження дози преднізолону / відміни (5, D). Пацієнтам необхідно забезпечити швидкий доступ до лікарів, медсестер або навченого медичного персоналу, щоб вони мали можливість повідомляти про будь-які зміни свого стану, такі як загострення та несприятливі явища, а також отримання відповідей на запитання та рекомендації (5, D).

Обговорення

ГК визнані основою лікування РПМ першої лінії. За результатами клінічної практики, початкова доза ГК, еквівалентна такій преднізолону, становить від 12,5 до 25 мг/добу, хоча графік і тривалість терапії були вивчені недостатньо, і дані на підтвердження цієї рекомендації наразі обмежені (Dubost et al., 2019; Campbell et al., 2018). Показники, про які повідомляли пацієнти, такі як оцінка болю та стомлюваності за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), бали за модифікованою анкетною щодо стану здоров'я (HAQ) та коротким опитувальником щодо стану здоров'я за 36 пунктами на основі перебігу хвороби (MOS SF-36), на додаток до маркерів запалення є корисною інформацією для клініцистів і можуть допомогти у складанні схеми лікування (Matteson et al., 2012).

Швидке досягнення контролю симптомів та поліпшення стану хворих на РПМ завдяки лікуванню дозволяють надавати їм допомогу зазвичай у межах первинної ланки, за винятком випадків відсутності відповіді на терапію, наявності атипичних ознак, рецидивів та/або тривалого (>24 місяців) лікування (Giollo et al., 2019; Albrecht et al., 2018). У цій підгрупі пацієнтів після ретельної повторної оцінки діагнозу для виключення імітувальних станів настійно рекомендоване (раннє) введення МТС для досягнення ремісії (Quartuccio et al., 2018).

Роль біологічної терапії при РПМ досі невідома. Застосування інгібіторів ФНП- α не рекомендоване на основі рандомізованих контрольованих досліджень без доказів значного ефекту інфліксимабу та етанерцепту (Salvarani et al., 2007; Kreiner, Galbo, 2010). Перші результати клінічних випробувань тоцилізумабу – рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіну-6, видалися обнадійливими, але все ще недостатніми, щоб сформувати належну доказову базу для надання рекомендацій (Lally et al., 2016; Devauchelle-Pensec et al., 2016).

Роль нефармакологічних методів лікування розглядалася як частина комплексного підходу до ведення осіб із РПМ. Проте ця рекомендація була підтверджена лише експертним висновком через відсутність клінічних досліджень.

Супутні патології часто спостерігаються у пацієнтів із РПМ і можуть впливати на вибір лікування та перебіг захворювання (Partington et al., 2018). На тлі тривалої терапії можливий розвиток катаракти (Shbeeb et al., 2018). Рекомендовано проводити ретельну клінічну оцінку хворих через наявність низки імітувальних РПМ станів, таких як ревматоїдний артрит, інфекційні та неопластичні захворювання. Однак фактичну потребу в додаткових обстеженнях завжди має визначати лікар для уникнення зайвих аналізів, що мають сумнівну користь для конкретного пацієнта.

Роль ФДГ-ПЕТ/КТ щодо можливості виявлення васкуліту великих судин у пацієнтів із РПМ без явних клінічних ознак та вплив на моніторинг ефективності лікування достеменно не встановлено (Dejaco et al., 2018; Prieto-Peña et al., 2019).

Висновки

SIR розробила чіткі рекомендації щодо лікування пацієнтів із РПМ на основі актуальних наукових доказових даних, які покликані допомогти клініцистам у прийнятті правильних рішень та призначенні належного лікування. SIR зобов'язується переглядати та оновлювати рекомендації в майбутньому залежно від досягнень у лікуванні РПМ, вдосконалення наявних та розробки нових методів терапії.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.reumatismo.org



ДАЙДЖЕСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Цільовий вплив на кишечник як стратегія полегшення ревматоїдного артриту

Дослідники Каліфорнійського університету (США) виявили, що пошкодження слизової оболонки кишечника відіграє важливу роль у розвитку ревматоїдного артриту (РА). У процесі доклінічного дослідження, в якому використовувалися мишачі моделі та зразки пацієнтів, було показано, що відновлення кишкового бар'єра може відкрити шлях для нового підходу до лікування РА.

РА – це хронічне захворювання, що викликає біль у суглобах, набряк і запалення. Всупереч розумінню деяких генетичних і екологічних факторів, які можуть бути залучені до розвитку артриту, вчені все ще не до кінця розуміють, що ініціює хворобу і пришвидшує її. В останніх дослідженнях вивчається роль мікрофлори кишечника у розвитку артриту. Науковці припускають, що зростання хвороботворних бактерій у кишечнику може мати певне значення у виникненні захворювання.

Як зауважила співавторка дослідження, професорка **Claudia Mauri** (UCL Division of Infection & Immunity), експертна група прагнула дізнатися, що відбувається у кишечнику. Також вона мала на меті встановити, чи існують зміни кишкової вистилки, яка зазвичай виступає захисним бар'єром організму від бактерій, здатні спричинити розвиток хвороби.

За допомогою доклінічних моделей мишей і зразків пацієнтів команда виявила, що маркери пошкодження кишечника у крові хворих на РА були підвищені порівняно зі здоровими людьми навіть на ранніх стадіях артриту. Крім того, ці маркери зростали із прогресуванням патології. Таким чином, несподівано з'явилися очевидні ознаки запалення, які можуть спостерігатися при запальному захворюванні кишечника.

Дослідники також помітили, що слизова оболонка кишечника стала «негерметичною». Це потенційно спричиняє проникнення бактерій через кишкову оболонку в організм, посилюючи запалення як у кишечнику, так і в суглобах.

За словами професорки Mauri, отримані результати свідчать про те, що кишкова оболонка є терапевтичною мішенню. Було виявлено, що використання препаратів, які відновлюють цілісність кишкового бар'єра або пригнічують переміщення запальних клітин у кишечник і з нього, може зменшити тяжкість артриту у доклінічних моделях.

Сучасні методи лікування РА, напевно, не усувають проблеми у шлунково-кишковому тракті, тому не виключені рецидиви захворювання через тривале запалення саме у кишечнику. Тож надалі у пацієнтів із РА необхідно оцінити вплив лікування не тільки суглобів, але й кишечника. Підтримання нормального функціонування шлунково-кишкового тракту за допомогою дієти та фармакологічного втручання може стати новою цінною стратегією.

За матеріалами www.medicalxpress.com

FDA накладає обмеження на інгібітори янус-кінази через серйозні ризики безпеки

Управління з контролю за якістю продовольства та медикаментів США (FDA) завершило огляд даних великого постмаркетингового дослідження безпеки тофацитинібу. Отримані висновки не є сприятливими для популярного препарату та інших представників класу інгібіторів янус-кінази (JAK).

Згідно з даними дослідження, виявлено підвищений ризик розвитку серйозних серцево-судинних подій, як-от інфаркт міокарда (MI) та інсульт, а також раку, утворення тромбів і смерті. За даними FDA, навіть при застосуванні тофацитинібу в дозі 5 мг було відзначено суттєву ймовірність утворення тромбів і летальних наслідків.

FDA вимагає нових і оновлених попереджень для препарату тофацитиніб та двох інших ліків із класу інгібіторів JAK, таких як баріцитиніб і упадацитиніб. Усі три інгібітори JAK схвалені для лікування ревматоїдного артриту (окремо або у комбінації), своєю чергою тофацитиніб – також для терапії псоріатичного артриту, виразкового коліту і поліартрикулярного перебігу ювенільного ідіопатичного артриту.

FDA вважає, що оскільки перелічені препарати мають загальні механізми дії із тофацитинібом, вони можуть мати схожі ризики.

У дослідженні безпеки тофацитиніб порівнювали із блокаторами фактора некрозу пухлини (TNF) у пацієнтів із ревматоїдним артритом, які також приймали метотрексат. Лікування інгібітором JAK було пов'язане з підвищеним ризиком основних (великих) несприятливих серцево-судинних подій (MACE), як-от ІМ, серцево-судинна смерть та інсульт (відносний ризик [BP] 1,33; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,91–1,94), а також розвитку раку (BP 1,48; 95% ДІ 1,04–2,09).

Як повідомляється у заяві FDA, аби переконатися, що користь від застосування цих трьох препаратів переважає ризики у пацієнтів, які їх отримують, усі схвалені види застосування деякими хворими, які не відповіли або не переносять один або кілька блокаторів TNF, обмежуються. Це особливо стосується деяких груп пацієнтів: які сьогодні або в минулому курці, мають інші фактори серцево-судинного ризику, злаякісну пухлину нині чи в анамнезі, крім успішно вилікованого немеланомного раку шкіри.

Примітно те, що обмеження не поширюватимуться на два інгібітори JAK, які використовувалися при певних захворюваннях крові, – руксолітиніб і федратиніб, оскільки вони не показані для лікування артриту та інших запальних захворювань.

За матеріалами www.medpagetoday.com

Тахікардія як чинник серцевої недостатності: стратегії ведення хворих

Тахікардія є одним із патогенетичних механізмів розвитку гострої серцевої недостатності (СН), а також предиктором госпіталізації та навіть раптової смерті. Про основні принципи стратегії контролю частоти серцевого ритму й особливості ведення пацієнтів із СН розповідає старший науковий співробітник відділу клінічної аритмології та електрофізіології ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), к. мед. н. Таїсія Вячеславівна Гетьман.

Частота серцевих скорочень у патогенезі СН

Частота серцевих скорочень (ЧСС) є вкрай важливим показником. Зокрема, у стані спокою в чоловіків середнього віку вона є незалежним фактором ризику раптової смерті, ймовірність якої зростає, починаючи із ЧСС >75 уд./хв (Jouven et al., 2001).

Згідно з результатами метааналізу, в якому оцінювали дані пацієнтів загальної популяції (n=1 246 203, тривалість спостереження – від 3 до 40 років), ризик летальних наслідків від усіх причин підвищувався на 9% при зростанні ЧСС на 10 уд./хв, 12 і 45% – при ЧСС 60-80 та >80 уд./хв відповідно (Zhang et al., 2016).

Окрім збільшення ймовірності смерті, також підвищується частота госпіталізацій. У дослідженні BEAUTIFUL за участю 10 917 осіб з ішемічною хворобою серця та хронічною СН (ХСН) було показано, що зростання ЧСС >70 уд./хв підвищує ризик летальних випадків від серцево-судинних (СС) причин на 34%, частоти госпіталізацій із приводу ХСН – на 53% та інфаркту міокарда (ІМ) – на 46% (Fox et al., 2008). Це пов'язано з тим, що одним із перших СС-факторів розвитку як гострої, так і хронічної СН є тахікардія та тахіаритмія. Вони опосередковано, крім інших впливів, можуть призводити до тахікардичної кардіоміопатії з подальшим зниженням фракції викиду (ФВ) (Farmakis et al., 2015).

Основними патогенетичними механізмами гострої СН є (Ponikowski et al., 2016):

- пошкодження міокарда – ІМ, кардіотоксичні препарати, міокардит;
- збільшення переднавантаження – хронічна хвороба нирок (ХХН), гостра клапанна недостатність тощо;
- зростання постнавантаження – гіпертонічний криз, пухлини серця та ін.;
- діастолічна дисфункція міокарда – тахікардія, тахіаритмія тощо.

У патогенезі ХСН також має місце вплив тахікардії, оскільки змінюються серцеві викиди, що у кінцевому підсумку призводить до розвитку захворювання.

Основні принципи стратегії контролю ЧСС

Відповідно до рекомендацій із лікування тахікардії, варто враховувати, що вона має різні генези (ESC, 2019). Якщо розглядати зростання ЧСС як такої, то ми маємо справу із синусовою тахікардією та повинні з'ясувати її причину (наприклад, знижений гемоглобін, тиреотоксикоз із розвитком тиреотоксичного серця тощо). Отже, спочатку потрібно провести оцінку та лікування зворотних причин (І, С). За його неефективності слід додати симптоматичну терапію івабрадином (Іа, В) або β-блокаторами (Іа, С), а якщо не вдалося досягти успіху – призначити комбіновану терапію даними препаратами. У ситуаціях, коли призначене лікування неефективне, застосовують верапаміл або дилтіазем, а за потреби – катетерну абляцію (Іаа, С).

Слід зауважити, що за прогностичними оцінками до 2050 р. фактично кожен четвертий пацієнт віком >50 років матиме

фібриляцію передсердь (ФП). Вона суттєво погіршує якість життя та є небезпечною своїми ускладненнями, як-от інсульт, смерть, а також дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) / СН у 20-30% осіб із ФП.

Початкова терапія у пацієнтів із ФП або застосовування препаратів першої лінії у пацієнтів з/без мінімальної симптоматики – це стратегія контролю ЧСС. Її також застосовують після невдалої реалізації стратегії контролю ритму та тоді, коли ризики відновлення серцевого ритму перевищують користь. При цьому першим етапом є «м'який» контроль на рівні <110 уд./хв (за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях).

Своєю чергою при симптоматичних погіршеннях функції ЛШ чи імплантації ресинхронізаційного кардіостимулятора (CRT-P/CRT-D) варто розглянути терапію підсилення, а саме досягнення нижньої частоти шлуночкових скорочень (ЧШС): цільова ЧШС становить <80 уд./хв (ЕКГ у 12 відведеннях), а при помірних фізичних навантаженнях – менш ніж 110 уд./хв.

Для контролю ЧШС у пацієнтів із ФВ ЛШ ≥40% препаратами першого вибору є β-блокатори, дилтіазем або верапаміл (І, В). Бета-блокатори та/або дигоксин рекомендовані для контролю ЧСС у хворих на ФП та ФВ ЛШ ≤40% (І, В). Комбіновану терапію, що включає різні ліки для контролю ЧСС, слід застосовувати у разі недосягнення цільових рівнів ЧСС, якщо одного препарату недостатньо (Іаа, В).

ЧСС спокою <110 уд./хв має розглядатися як цільова при терапії тривалого контролю ЧСС (Іаа, В). За відсутності можливості досягнення цільової ЧСС або толерантності до фізичного навантаження доцільно розглянути абляцію атріовентрикулярного вузла (Іаа, В). Амідарон для внутрішньовенного введення може бути застосовано в осіб із гемодинамічними порушеннями та хворих зі значно зниженою ФВ ЛШ для жорсткого контролю ЧСС <80 уд./хв (ІІб, В).

Варто пам'ятати, що івабрадин не застосовують для контролю ЧШС при ФП / трипотінні передсердь, оскільки він є специфічним та селективним блоатором Іf-каналів у клітинах синусового вузла, а при ФП власне синусовий вузол не працює.

Різновиди СН

Як відомо, існують два основних різновиди СН. Так, є СН зі зниженою ФВ (ФВ ЛШ ≤40%), тобто систолічна (Mann et al., 2015). На неї припадає близько 50% випадків СН, при цьому основну популяцію хворих оцінено у клінічних дослідженнях (Yancy et al., 2013). СН зі збереженою ФВ (ФВ ЛШ ≥50%), тобто діастолічна, є менш вивченою; на неї припадає також орієнтовно 50% випадків СН. Зазначена СН має різноманітну патофізіологію (гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння тощо) та характеризується ендотеліальною дисфункцією, ущільненням артерій і патологічними змінами у ЛШ (Redfield et al., 2016).

РАЄНОМ

івабрадин



КЕРУВАННЯ ПУЛЬСОМ

Впевненість у контролі ЧСС
при стабільній стенокардії та ХСН

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

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Раєном

Склад: діюча речовина: івабрадин (у формі івабрадину гідробромиду). 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить івабрадину 5 мг або 7,5 мг. **Фармакотерапевтична група.** Кардіологічні засоби. Інші кардіологічні засоби. Код АТХ C01E B17. **Показання.** Симптоматичне лікування хронічної стабільної стенокардії. Раєном показаний для симптоматичного лікування хронічної стабільної стенокардії у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, нормальним синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥70 ударів на хвилину (уд./хв). Препарат слід призначати: дорослим пацієнтам, які мають протипоказання або обмеження до застосування β-блокаторів; або у комбінації з β-блокаторами пацієнтам, стан яких є недостатньо контрольованим при застосуванні оптимальної дози β-блокаторів. Лікування хронічної серцевої недостатності. Зниження ризику розвитку серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності) у дорослих пацієнтів із симптомною хронічною серцевою недостатністю, синусовим ритмом та частотою серцевих скорочень ≥70 уд./хв. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин; частота серцевих скорочень у стані спокою <70 уд./хв до початку лікування; кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда; тяжка артеріальна гіптензія (<90/50 мм рт. ст.); тяжка печінкова недостатність; синдром слабкості синусового вузла; синоатріальна блокада; нестабільна або гостра серцева недостатність; залежність від штучного водія ритму (ЧСС контролюється винятково за допомогою штучного водія ритму); нестабільна стенокардія; АВ-блокада III ступеня; комбінація з інгібіторами P450 3A4 сильної дії: протигрибкові препарати – похідні азолу (кетоназол, ітраконазол), макролідні антибіотики (кларитроміцин, еритроміцин для перорального застосування, джозаміцин, телітроміцин), інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір, ритонавір) і нефазадон (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакокінетика»); одночасне застосування з верапамілом або дилтіаземом, які належать до інгібіторів СYP3A4 помірної дії, що мають властивість знижувати; період вагітності або годування груддю, репродуктивний вік у жінок, які не застосовують належні заходи контрацепції. **Побічні реакції.** Найчастіші побічні реакції івабрадину – зорові феномени (фосфени) та брадикардія є дозозалежними та зумовлені фармакологічною дією препарату. **Спосіб застосування та дози.** Залежно від необхідної дози слід призначати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, які містять 5 мг або 7,5 мг івабрадину. Раєном призначають дорослим. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. **Реєстраційне посвідчення:** № UA/17512/01/01(02) від 16.08.2019. Інструкцію затверджено/Зміни внесено Наказом МОЗ України № 1820 від 16.08.2019.

1. Fox K. et al., Lancet 2008; 372: 807-16.



GEDEON RICHTER

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

Терапія з доведеною ефективністю при СН зі збереженою ФВ, на жаль, відсутня: лікування зводиться до використання діуретиків та контролю ускладнень (Butler et al., 2014).

Щодо СН зі зниженою ФВ, незважаючи на поточні варіанти терапії, існує залишковий ризик ускладнень та смерті (Miura et al., 2016). Загалом в основі СН як зі зниженою, так і збереженою ФВ лежить велика частка СС-подій / факторів ризику, які у кінцевому підсумку призводять до гіпертрофії ЛШ.

На додаток, існує так звана погранична СН із середнім діапазоном ФВ 40-49%, яку окремо виділено у рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із СН (ESC, 2016).

Підозра на СН: характерні симптоми та діагностичний алгоритм

Вкрай важливо оцінювати симптоми, характерні для СН:

- типові симптоми — задишка, ортопное, пароксизмальна нічна задишка, знижена переносимість фізичних навантажень, швидка стомлюваність, збільшений час відновлення після тренування, набряк гомілки;

- менш типові симптоми — нічний кашель, хрипи, відчуття здуття у животі, втрата апетиту, депресія, серцебиття тощо.

Щодо ознак, більш специфічними для СН є підвищений тиск у яремній зоні, печінково-яремний рефлекс, третій тон серця, бічний зміщений апікальний імпульс, а менш специфічними — підвищення чи зниження ваги (при тяжкій СН), легенева крепітація, тахікардія, нерегулярний пульс, тахіпное, холодні кінцівки, гепатомегалія тощо.

Діагностичний алгоритм при підозрюваній СН передбачає врахування факторів ризику, оцінку наявних симптомів та ознак, змін на ЕКГ, а також рівня натрійуретичних пептидів — N-кінцевого натрійуретичного пептиду типу В (NT-proBNP) чи натрійуретичного пептиду типу В (BNP).

Зокрема, при NT-proBNP ≥ 125 пг/мл або BNP ≥ 35 пг/мл імовірність СН є значною.

У разі відсутності можливості визначити вміст NT-proBNP/BNP слід виконати ЕхоКГ. Якщо СН підтверджено, залежно від ФВ ЛШ встановлюють фенотип СН, її етіологію та розпочинають лікування (ESC, 2021).

Ведення пацієнтів із СН

Відповідно до європейських рекомендацій, лікування пацієнтів, які страждають на СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ), спрямоване на досягнення декількох цілей, а саме запобігання госпіталізаціям, зниження рівня смертності, поліпшення клінічного статусу, підвищення якості життя та функціональної здатності (Yancy et al., 2017).

Препаратами першої лінії для зменшення летальних випадків є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) / інгібітори рецепторів ангіотензину/неприлізину (ARNI), β -блокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР), блокатори котранспортера глюкози 2-го типу (ESC, 2021). Для зниження частоти госпіталізацій в окремих пацієнтів застосовують діуретики. При синусовому ритмі з блокадою лівої ніжки пучка Гіса ≥ 150 мс рекомендовано CRT-P/D, при ФП — антикоагулянти, дигоксин та ізоляцію легеневих вен. За непереносимості іАПФ/ARNI розглядають можливість призначення блокаторів рецепторів ангіотензину II.

На жаль, 51,9% пацієнтів із ХСН не можуть досягти бажаної ЧСС (70 уд./хв) за допомогою β -блокаторів (Dubrava, 2016). До станів, що обмежують їх приймання, належать нормотонія або гіпотонія, хронічне обструктивне захворювання легень, порушення периферичного кровообігу, відмова пацієнтів через ризик еректильної дисфункції, розлади сну, псоріаз (Perings et al., 2016). За наявності ЧСС > 70 уд./хв та при синусовому ритмі застосовують івабрадин.

Відповідно до європейських рекомендацій щодо фармакологічних та нефармакологічних втручань у пацієнтів із симптоматичною СНзНФВ ($< 40\%$) II-IV функціонального класу за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), івабрадин слід розглядати у пацієнтів із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ при синусовому ритмі та ЧСС у стані спокою ≥ 70 уд./хв. При цьому вони мають отримувати лікування β -блокатором у доказово обґрунтованій (або нижчій максимально переносимій) дозі, іАПФ (або ARNI) та АМР, щоб знизити ризик госпіталізації з приводу СН або СС-смерті (Іа, В).

Також призначення івабрадину варто розглядати для категорії пацієнтів, що мають непереносимість або протипоказання для приймання β -блокаторів, при цьому вони повинні отримувати іАПФ (чи ARNI) та АМР (Іа, С) (Visseren et al., 2021).

Зазначені рекомендації ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, у яких через чотири місяці спостереження івабрадин у комбінації з β -блокаторами достовірно знижував ЧСС в осіб, госпіталізованих із загостренням ХСН та синусовим ритмом (ЧСС > 70 уд./хв, ФВ $< 40\%$) (Hidalgo et al., 2016). Окрім того, у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому випробуванні івабрадин сприяв більшому приросту ФВ ЛШ порівняно із плацебо у хворих на ХСН (Tsutsui et al., 2016). При цьому варто пам'ятати про дозозалежний ефект: у групі івабрадину в дозі 2,5 мг двічі на добу збільшення ФВ становило 5,4%, тоді як при 5 мг два рази на добу — 6,4%. Також івабрадин покращував функцію серця при переключенні з β -блокаторів у пацієнтів із діастолічною дисфункцією ЛШ (Fischer-Rasokat et al., 2016).

За даними метааналізу щодо ефективності додаткової фармакотерапії у пацієнтів із СН, зниженою ФВ та ХХН, які вже отримували нейрогуморальні інгібітори, додавання івабрадину зумовлювало

кращий прогностичний перебіг захворювання (Heart Failure Online Congress, 2021). При цьому чим довше хворі на ХСН приймали івабрадин, тим достовірніше покращувалася якість життя. Останнє пов'язано з тим, що ефекти івабрадину включають вплив не тільки на синусовий вузол, але й на скоротливу функцію, оксидативний стрес, системне запалення, ендотеліальну дисфункцію тощо (Niccoli et al., 2017). Встановлено, що івабрадин при тривалому прийманні поліпшував об'єктивні та суб'єктивні параметри (збільшення ФВ, зниження рівнів натрійуретичних пептидів тощо) та мав сприятливу переносимість (Zugck et al., 2017).

Івабрадин: особливості дозування

Стартовою і цільовою дозою івабрадину є 5 мг та 7,5 мг двічі на добу відповідно (ESC, 2021). При цьому для більшості пацієнтів із ХСН необхідна доза становить 7,5 мг два рази на добу (Tsutsui et al., 2016).

Початкова доза препарату для пацієнтів 75 років є 5 мг двічі на добу, яку при ЧСС > 60 уд./хв треба збільшити до 7,5 мг. Якщо ж на тлі стартової дози протягом одного місяця ЧСС становитиме 55 уд./хв, дозу можна зменшити до 2,5 мг два рази на добу із подальшим розглядом титрування та її підвищення при недосягненні цільового рівня ЧСС. Надалі терапію івабрадином слід продовжувати у підібраній дозі двічі на добу під час приймання їжі. Препарат Раеном — івабрадин від компанії «Гедеон Ріхтер», повністю еквівалентний оригінальному івабрадину.

Загалом для зниження частоти госпіталізацій і покращення якості життя пацієнтів рекомендовані фізична реабілітація та мультидисциплінарний підхід, що передбачає залучення лікарів різних спеціальностей.

Підготувала **Олександра Демецька**



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Раннє лікування іАПФ пацієнтів із м'язовою дистрофією Беккера покращує роботу серця

За даними нового дослідження вчені дійшли висновку, що початок лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) пацієнтів із м'язовою дистрофією Беккера (МДБ) знижує ризик розвитку тяжкої кардіоміопатії та серцевої недостатності (СН), щойно серцева функція виходить за межі нижніх показників норми.

В останній настанові Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (АНА) рекомендовано призначати іАПФ особам із неішемічною кардіоміопатією у разі, якщо фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) становить $\leq 40\%$. Однак немає єдиної думки щодо того, коли починати лікування іАПФ у хворих на МДБ.

Дослідники прагнули визначити, чи покращує раннє призначення іАПФ довгострокові кардіальні результати у пацієнтів із м'язовою дистрофією Дюшена (МДД). Вони ретроспективно проаналізували дані 183 осіб, внесених до французького багаточентрового реєстру МДБ у період із січня 1990 р. по квітень 2019 р. Було виявлено, що довгострокові серцеві наслідки у хворих на МДБ були значно кращими, якщо лікування іАПФ розпочинати раніше, ніж зазначено у поточних практичних рекомендаціях.

Так, серед пацієнтів із раннім початком терапії з приводу СН (ФВ ЛШ $< 50\%$) було госпіталізовано менш ніж 4% порівняно із хворими, яким іАПФ призначали за традиційними термінами (ФВ ЛШ $< 40\%$); рівень госпіталізації становив 11,8%, у 17,6 та 29,4% хворих відповідно ФВ ЛШ була нижчою за 35%.

Користь від терапії іАПФ у цьому дослідженні пацієнтів із МДБ аналогічна тій, яка спостерігалася у більш ранньому рандомізованому випробуванні за участю осіб із МДД. Це додатково підтверджує їх високу ефективність щодо профілактики дисфункції міокарда, особливо при ранньому призначенні курсу лікування.

За матеріалами www.medicalxpress.com

Артеріальний тиск: різні цільові рівні для серця та мозку?

Отримані нові дані, що для пацієнтів із високим ризиком інсульту може бути виправданим агресивніше зниження артеріального тиску (АТ), ніж для осіб зі значною імовірністю розвитку інфаркту міокарда (ІМ).

Дослідники зі Стенфордського університету (США) виконали аналіз даних знакового дослідження ALLHAT із метою оцінки моделей ризику серцево-судинних подій та загальної смертності, пов'язаних із різними значеннями систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) одночасно. Вони представили свої результати у вигляді «теплової карти» — візуалізації найнижчого та найвищого ризику для будь-якої комбінації САТ/ДАТ.

Протягом середнього періоду спостереження 4,4 роки у дослідженні, в якому взяли участь 33357 осіб, було зафіксовано 2636 випадків ІМ, 866 — серцевої недостатності (СН), 936 інсультів та 3700 летальних наслідків. Вчені виявили, що для комбінованого результату смертності від усіх причин, ІМ та СН U-подібний зв'язок спостерігався як із САТ, так і з ДАТ, але АТ, асоційований із найменшою небезпекою, для кожного клінічного наслідку відрізнявся.

Наприклад, САТ/ДАТ 140-155/70-80 мм рт. ст. корелював із найнижчим ризиком смерті від усіх причин порівняно із 110-120/85-90 мм рт. ст. для ІМ та 125-135/70-75 мм рт. ст. для СН. І навпаки, зв'язок САТ і ДАТ та інсульту був лінійним, із нижчими значеннями обох вимірювань, послідовно пов'язаними із меншою імовірністю інсульту.

Отже, на думку дослідників, оптимальний цільовий АТ може залежати від того, попередження якого самого клінічного результату в майбутньому цікавить найбільше — ІМ, СН чи інсульту, ризику інсульту або серцевого нападу.

За матеріалами www.medscape.com

Надмірний залишковий холестерин підвищує ризик захворювання периферичних артерій, інфаркту міокарда та ішемічного інсульту

Вчені з Університету Копенгагена (Данія) вирішили перевірити гіпотезу про зв'язок підвищеного залишкового холестерину (ХС) зі збільшенням ризику захворювання периферичних артерій (ЗПА).

У копенгагенському загальному популяційному дослідженні за період із 2003 по 2015 рр. було проаналізовано дані 106 937 осіб, з яких у 1586 діагностували ЗПА, у 2570 — ІМ та у 2762 — ішемічний інсульт. Також було вивчено дані 13 974 пацієнтів із копенгагенського дослідження серця, розпочатого у 1976-1978 рр. Протягом 43 років спостереження у 1033 осіб було діагностовано ЗПА, у 2236 — інфаркт міокарда (ІМ), у 1976 — ішемічний інсульт. Залишковий ХС розраховували за стандартним ліпідним профілем.

У першому дослідженні надмірний залишковий ХС ≥ 58 мг/дл був пов'язаний із вищим ризиком ЗПА порівняно з 19 мг/дл: скорегований відносний ризик (ВР) становив 4,8. Відповідні значення ВР були 4,2 для ІМ та 1,8 для ішемічного інсульту. Своєю чергою у другій роботі показники ВР були такими: 4,9 для ЗПА, 2,6 для ІМ та 2,1 для ішемічного інсульту.

Зазначені результати дозволили зробити висновок, що підвищений залишковий ХС корелює із п'ятикратним зростанням ризику ЗПА у загальній популяції, що вище, ніж для ІМ та ішемічного інсульту.

За матеріалами www.academic.oup.com

Особливості ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця

У серпні 2021 р. робоча група Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (EACTS) розробила оновлену настанову щодо ведення пацієнтів із клапанною хворобою серця (КХС). Розглянемо основні положення цих рекомендацій, насамперед показання для проведення клапанних втручань.

Потреба в оновленні попередньої настанови ESC/EACTS із ведення хворих на КХС, опублікованої 2017 р., виникла через появу нових даних та можливостей, зокрема у таких сферах:

1. Епідеміологія: частота випадків дегенеративної етіології КХС зросла у промислових країнах, тоді як ревматична залишається поширеною в багатьох частинах світу.

2. Результати клінічних досліджень на національних та європейському рівнях щодо практики втручань і медикаментозного лікування КХС.

3. Зростання ролі неінвазивної діагностики КХС із використанням 3D-ехокардіографії (ЕхоКГ), комп'ютерної (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, а також оцінки рівня біомаркерів.

4. Оновлення визначення тяжкості вторинної недостатності мітрального клапана (НМК).

5. Нові доказові дані щодо антитромботичної терапії у пацієнтів, яким було хірургічним або транскатетерним шляхом імплантовано біопротези, у періопераційному періоді та тривалим курсом.

6. Вдосконалення стратифікації ризиків для визначення оптимального часу втручання, особливо у безсимптомних пацієнтів і хворих групи високого ризику.

7. Результати і показання для втручання:

- вибір способу втручання: посилення ролі мультидисциплінарної кардіологічної команди та інформованого вибору пацієнта;
- хірургічні втручання: збільшення досвіду проведення та підвищення безпеки процедур привело до розширення показань для ранніх втручань у безсимптомних пацієнтів зі стенозом/недостатністю аортального клапана (САК/НАК) або НМК та підкреслило довгострокові переваги пластики клапана;
- транскатетерні втручання.

Зокрема, дані рандомізованих досліджень, що порівнюють транскатетерну (TAVI) та хірургічну імплантацію аортального клапана у пацієнтів групи низького ризику, свідчать про необхідність чіткого визначення того, для яких хворих слід розглядати кожну з можливостей. Окрім того, транскатетерну реконструкцію клапана «від краю до краю» (TEER) все ширше застосовують в осіб зі стенозом мітрального клапана (СМК) та порівнюють з оптимальною фармакотерапією, що стало поштовхом для оновлення рекомендацій.

Також приводом для оновлення показань стало зростання кількості досліджень транскатетерної імплантації «клапан у клапан» після невдалого хірургічного протезування. Надихаючий досвід щодо транскатетерних втручань на трикуспідальному клапані (ТТВИ) демонструє потенційну роль цього лікування у неоперабельних пацієнтів.

Загальні положення

Точна оцінка історії хвороби та симптомів пацієнта, як і відповідне фізикальне обстеження є критично важливими для діагностики й ведення пацієнтів із КХС.

Ехокардіографія – ключовий метод у діагностиці, визначенні етіології, механізмів, оцінці тяжкості та прогнозу КХС. Інші неінвазивні дослідження, такі як МРТ/КТ серця, флюорокопія, визначення біомаркерів у певних категорій хворих, надають важливу додаткову інформацію. У безсимптомних пацієнтів слід застосовувати навантажувальні тести. Інвазивні процедури, крім передопераційної коронарної ангіографії, проводять лише тоді, коли дані неінвазивної діагностики недостатньо.

Для забезпечення високоякісної допомоги та адекватного навчання потрібні організації центрів терапії клапанної патології з мультидисциплінарною кардіологічною командою та клінік клапанної патології, відповідне обладнання і достатній набір процедур.

Втручання (хірургічні або транскатетерні) показані симптомним хворим (у котрих симптоми спонтанні або після навантаження) у разі доцільності. В деяких безсимптомних пацієнтів наявність

предикторів швидкого прогресування симптомів є підставою для раннього втручання, коли процедурні ризики низькі. При прийнятті рішення щодо цієї групи хворих необхідно зважити ризики, пов'язані з втручанням та природним перебігом КХС. Рішення щодо процедури у літніх осіб потребує врахування багатьох параметрів, зокрема очікуваної тривалості та якості життя, коморбідностей, загального стану («крихкі» пацієнти тощо). Для прийняття рішення важливими є очікування та цінності інформованого хворого (рис. 1).

Вибір типу втручання у пацієнтів із КХС потребує стратифікації ризиків – для порівняння ризиків, пов'язаних із процедурою, та очікуваного природного розвитку КХС. Найбільше досвіду накопичено щодо оцінки ризиків хірургічних втручань і TAVI.

Розроблена Товариством торакальних хірургів (STS) шкала оцінки ризику смерті (PROM) і Європейська система оцінки ризику кардіохірургічних операцій II (EuroSCORE II) із високою точністю диференціюють хворих груп низького та високого хірургічного ризику і в більшості випадків точно прогнозують результати оперативних інтервенцій із приводу КХС. Також до уваги необхідно брати такі фактори, що погіршують прогноз пацієнта після втручань із приводу КХС:

- крихкість (стареча астенія) – зниження фізіологічного резерву та здатності підтримувати гомеостаз, що підвищує ризик ускладнень і смерті після хірургічного втручання або TAVI; оцінка крихкості має ґрунтуватися на комбінації даних різних об'єктивних тестів;
- недостатність харчування і когнітивна дисфункція;
- порушення роботи інших важливих органів (легень, нирок, печінки);
- анатомічні особливості («порцелянова» аорта, кальциноз мітрального кільця тощо).

Окрім того, необхідно розглядати доцільність втручання, особливо транскатетерного. Тобто слід визначити, чи буде воно ефективним, чи дозволить досягти бажаних результатів та суттєво збільшити тривалість життя хворого.

Значне поширення коморбідностей у літніх пацієнтів ускладнює оцінку співвідношення користі й ризику. Саме тому для цієї когорти хворих особливо важливою є роль кардіологічної команди.

Супутні захворювання

Ішемічна хвороба серця (ІХС). Перед хірургічним втручанням із приводу тяжкої КХС пацієнтам з ССЗ в анамнезі, підозрою на ішемію міокарда,

систолическою дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), за наявності одного або більше факторів ризику ССЗ, усім чоловікам віком >40 років та всім жінкам у постменопаузі рекомендоване проведення коронарографії (І, С). Також процедуру слід виконувати у хворих на тяжку вторинну НМК (І, С). Реваскуляризацію міокарда, а саме аортокоронарне шунтування (АКШ) рекомендовано пацієнтам із первинними показаннями для аортальної/мітральної/трикуспідальної клапанної хірургії та стенозом артерії діаметром $\geq 70\%$ (І, С).

Фібриляція передсердь (ФП). Для попередження інсульту в пацієнтів із ФП та САК, НАК або НМК, для яких прийнятним є застосування пероральних антикоагулянтів, необхідно використовувати оральні антикоагулянти, які не є антагоністами вітаміну К (НОАК), замість антагоністів вітаміну К (АВК) (І, А). НОАК не рекомендовані особам із ФП і СМК від середнього до тяжкого (III, С).

Профілактика ендокартиту. Антибіотикопрофілактика має бути розглянута у разі проведення процедур високого ризику в пацієнтів із протезами або пластиками клапанів при використанні штучних матеріалів, а також осіб з епізодами інфекційного ендокартиту в минулому.

Профілактика ревматичної гарячки. Профілактика ревматичної хвороби серця спрямована переважно на запобігання першому нападку гострого ревматизму. Основою первинної профілактики є антибіотикотерапія хвороб горла, спричинених бактеріями *Streptococcus*. Особам із ревматичною хворобою серця рекомендовано проводити вторинну довготривалу антибіотикопрофілактику ревматичної гарячки.

Недостатність аортального клапана

НАК може бути спричинена первинними захворюваннями аортального клапана та/або аномаліями кореня аорти й геометрії її висхідної дуги. Дегенеративна НАК найчастіше зустрічається у країнах із високим рівнем доходу, серед інших причин – інфекційний і ревматичний ендокартит.

В осіб із НАК потрібна ретельна оцінка потенційного розширення аорти для визначення терміну та типу хірургічного втручання. У симптомних хворих на тяжку НАК хірургічне втручання рекомендоване незалежно від функціонування ЛШ (І, В). У безсимптомних пацієнтів із тяжкою НАК оперативну інтервенцію слід проводити, якщо кінцевий систолічний діаметр ЛШ становить >50 мм чи >25 мм/м² площі поверхні тіла (в осіб із малими розмірами тіла), або фракція викиду ЛШ $\leq 50\%$ (І, В). Незалежно від наявності

симптомів, хірургічне втручання рекомендоване хворим на тяжку НАК, яким планується виконувати АКШ або операцію на висхідній аорті чи іншому клапані (І, С).

Для більшості осіб із НАК стандартною процедурою є протезування клапана, але молодим хворим із розширенням кореня аорти, незалежно від тяжкості НАК та за умови виконання досвідченими спеціалістами і очікування довготривалого результату, рекомендоване клапан-зберігальне протезування кореня аорти (І, С). Хірургічне втручання на висхідній аорті показане пацієнтам із синдромом Марфана з розширенням кореня аорти з максимальним діаметром висхідної аорти ≤ 50 мм (І, С).

Стеноз аортального клапана

САК – найпоширеніша у Європі та Північній Америці клапанна патологія, що потребує хірургічного або транскатетерного втручання. Її частота швидко зростає внаслідок старіння населення.

Діагностика тяжкого САК має включати оцінку градієнта тиску, площі аортального отвору, ступеня кальцифікації клапана, параметрів току і функції ЛШ. Кардіологічна команда при виборі найбільш адекватного типу втручання має враховувати клінічні характеристики (вік, очікувану тривалість життя, загальний стан), анатомічні особливості, відносні ризики хірургічного протезування і транскатетерної імплантації аортального клапана, можливість трансфеморальної TAVI, досвід місцевих фахівців, інформований вибір пацієнта тощо.

Втручання є доцільним для симптомних хворих як на тяжкий високоградієнтний САК, коли середній градієнт становить ≥ 40 мм рт. ст., пікова швидкість $\geq 4,0$ м/с і площа аортального отвору $\leq 1,0$ см² (або $\leq 0,6$ см²/м²), так і низькопотіковий (систолический індекс ≤ 35 мл/м²) низькоградієнтний (<40 мм рт. ст.) САК зі зниженою ФВ ЛШ (<50%) із доведеним скорочувальним резервом міокарда (І, В). Пацієнтам із тяжкими коморбідностями, які мають низькі шанси поліпшення якості життя та подовження тривалості життя >1 рік, проведення процедури не рекомендоване (III, С).

Втручання слід проводити у безсимптомних пацієнтів із тяжким САК та систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ <50%) за відсутності іншої причини (І, В), а також тих, у кого симптоми проявляються під час проведення навантажувальних тестів (І, С).

Вибір втручання (хірургічне або транскатетерне) має базуватися на ретельній оцінці кардіологічною командою клінічних, анатомічних та процедурних факторів, зважуванні ризиків і користі кожного підходу для конкретного пацієнта. Надані рекомендації необхідно обговорити із хворим, щоб той міг зробити інформований вибір (І, С).

Хірургічне протезування аортального клапана (SAVR) варто виконувати у молодших пацієнтів із низьким хірургічним ризиком (віком <75 років із показником за STS-PROM/EuroSCORE II <4%) або операбельних хворих, в яких проведення трансфеморального TAVI неможливе (І, В). TAVI рекомендоване пацієнтам віком ≥ 75 років або групи високого хірургічного ризику (із показником за STS-PROM/EuroSCORE II >8%) чи таким, що не підлягають хірургічному втручання (І, А). Крім того, SAVR є доцільним в осіб із тяжким САК, яким проводиться АКШ або операція на висхідній аорті чи іншому клапані (І, С). Решті хворих рекомендовано SAVR або TAVI згідно з індивідуальними клінічними, анатомічними та процедурними характеристиками (І, В).

Недостатність мітрального клапана

НМК – друга за частотою після СМК КХС у Європі. Механізм розвитку патології (первинна або вторинна НМК) визначає підхід до лікування.

Щодо візуалізації, рутинна кількісна оцінка ефективної площі отвору регургітації є важливою для стратифікації ризику в пацієнтів із первинною НМК. Для визначення механізму первинної НМК тривимірна безстравохідна ЕхоКГ є точнішою за двовимірну.

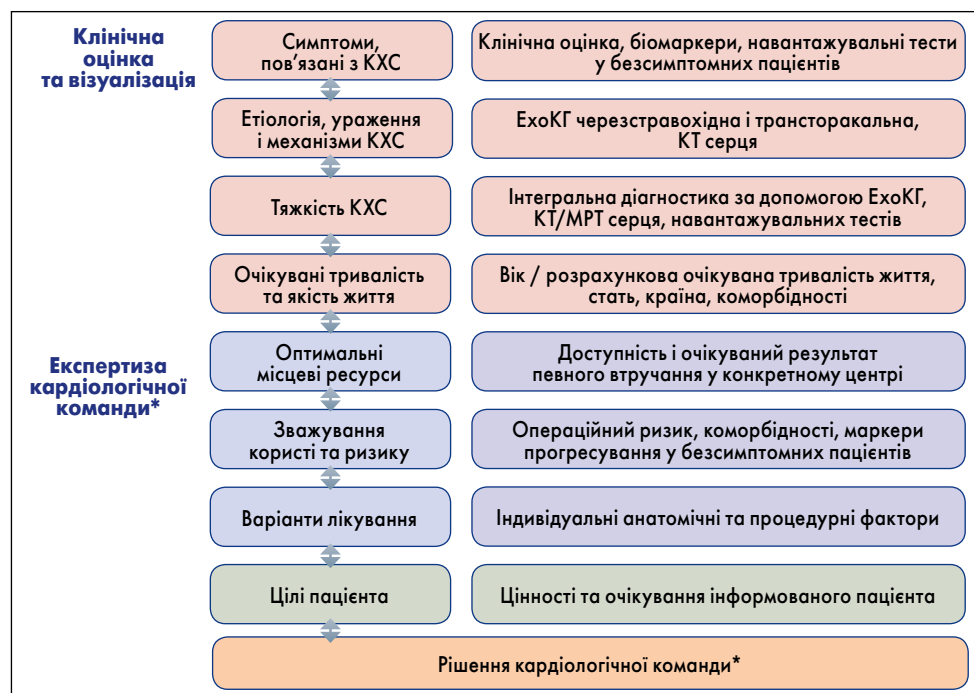


Рис. 1. Обстеження пацієнта для прийняття рішення щодо втручання

Примітки: * Мультидисциплінарна команда спеціалістів, які приймають рішення щодо втручання у пацієнтів із КХС: клінічний та інтервенційний кардіолог, кардіохірург, фахівець із діагностичної візуалізації з досвідом інтервенційної, серцево-судинної анестезіології. За потреби до групи долучають спеціаліста із СН, електрофізіолога, геріатра та ін.

Якщо ЕхоКГ неінформативна для аналізу тяжкої первинної НМК, корисним може бути проведення МРТ серця.

Первинну НМК характеризують один або більше первинних пошкоджень компонентів мітрального клапана. У західних країнах вони найчастіше мають дегенеративну етіологію (фіброеластичний дефіцит, пролапс), у країнах із низьким рівнем доходу — ревматичну. Крім того, причиною НМК може бути ендокардит.

Особам із тяжкою первинною НМК рекомендоване проведення пластики мітрального клапана у випадках, коли може бути досягнуте тривале відновлення (*I, B*). Хірургічне втручання слід виконувати в операбельних симптомних хворих, які не належать до групи високого хірургічного ризику (*I, B*), та безсимптомних пацієнтів із дисфункцією ЛШ (кінцевий систолічний діаметр ЛШ ≥ 40 мм та/або ФВ ЛШ $\leq 60\%$) (*I, B*). Транскатетерна реконструкція клапана «від краю до краю» — безпечна, але менш ефективна альтернатива, що може бути розглянута в осіб із протипоказаннями для проведення хірургічних втручань або високим операційним ризиком.

За вторинної НМК стулки клапана та хорди структурно нормальні, а регургітація виникає внаслідок дисбалансу між силами, що закривають та тягнуть клапан, через порушення геометрії ЛШ і лівого передсердя (ЛП). Це найчастіше відбувається за наявності дилатаційної або ішемічної кардіоміопатії, як за значного розширення ЛШ та порушення функції ЛШ, так і після інферобазального інфаркту міокарда. Також вторинна НМК може виникати внаслідок розширення ЛП та дилатації мітрального кільця у хворих на тривалу ФП.

Пацієнтам із хронічною тяжкою вторинною НМК втручання, зокрема хірургічне, рекомендоване лише у випадках, коли симптоми НМК зберігаються, незважаючи на адекватне медикаментозне ікування (та серцеву ресинхронізуювальну терапію за наявності показань), а також за рішенням мультидисциплінарної кардіологічної команди (*I, B*). Окрім того, хірургічне втручання на мітральному клапані слід проводити в осіб із супутньою патологією коронарних артерій або іншими хворобами серця, яким виконуватимуть АКШ чи інші кардіологічні операції (*I, B*).

Транскатетерну реконструкцію клапана «від краю до краю» слід розглянути у пацієнтів, які не підпадають під хірургічне втручання та мають високі шанси відповісти на терапію. Пристрої для підтримки кровообігу, трансплантація серця або паліативна допомога можуть бути доцільними як альтернатива для осіб із недостатністю ЛШ та/або ПШ на термінальній стадії.

Стеноз мітрального клапана

СМК переважно має ревматичну або дегенеративну етіологію. Обидва типи СМК частіше розвиваються у жінок. Ревматична гарячка — найпоширеніша причина СМК у світі, особливо у країнах, що розвиваються, та зазвичай уражає молодих пацієнтів.

Важливим механізмом ревматичного СМК є зрощення комісур із потовщенням стулок клапана. Клінічно значущим СМК вважають такий, за якого площа мітрального отвору становить $\leq 1,5$ см². Симптомним пацієнтам із клінічно значущим помірним або тяжким вторинним СМК рекомендовано черезшкірну мітральну комісуротомію у разі відповідної морфології клапана (*I, B*), а також за наявності протипоказань для хірургічного втручання чи високого хірургічного ризику (*I, C*). Хірургічне лікування мітрального клапана є доцільним для симптомних хворих, у яких проведення черезшкірної мітральної комісуротомії неможливе (*I, C*).

Дегенеративний СМК пов'язаний із кальцифікацією мітрального кільця та частіше вражає літніх пацієнтів, які до того ж можуть мати значні коморбідності, зокрема хвороби інших клапанів. Загалом для осіб із дегенеративним СМК прогноз несприятливий через високий ризик та технічні складнощі як хірургічних, так і транскатетерних втручань. Навіть за успішного проведення процедури і зниження трансклапанного градієнта середній тиск у передсерді залишається високим через низьку еластичність ЛП і ЛШ. Отже, у пацієнтів групи високого ризику із тяжким дегенеративним СМК ще належить оцінити перспективи транскатетерної імплантації мітрального клапана.

Недостатність трикуспідального клапана

У $>90\%$ випадків недостатність трикуспідального клапана (НТК) є вторинною та виникає внаслідок дилатації ПШ через переважання

тиском та/або об'ємом. Вторинна НТК зазвичай пов'язана з дисфункцією клапанів або міокарда лівих відділів серця, але може розвиватися й ізольовано. Також вторинна НТК буває віддаленим наслідком хірургічного втручання на лівих відділах серця. Серед причин первинної НТК слід відзначити:

- інфекційний ендокардит;
- ревматичні хвороби серця;
- карциноїдний синдром.

Ремоделювання трикуспідального кільця може бути спричинене ФП навіть за відсутності патології лівих відділів серця. Також вторинна НТК часто розвивається в осіб із СН та зниженою ФВ ЛШ.

Своєчасне втручання у пацієнтів із НТК є критичним для запобігання незворотному вторинному пошкодженню ПШ та органній недостатності з подальшим підвищенням хірургічного ризику. Оперативні інтервенції рекомендовано хворим на тяжку первинну (*I, C*) або вторинну (*I, B*) НТК, яким проводять процедуру на клапанах лівих відділів серця. Ізольоване хірургічне втручання у тяжких випадках трикуспідальної недостатності (з/без попередніх процедур на клапанах лівих камер серця) потребує детальної оцінки супутніх хвороб, легеневої гемодинаміки та функції ПШ. Оперативну інтервенцію слід проводити у симптоматичних пацієнтів з ізольованою первинною НТК за відсутності дисфункції ПШ (*I, C*).

Стеноз трикуспідального клапана

Стеноз трикуспідального клапана (СТК) часто поєднується із НТК та зазвичай має ревматичне походження. Отже, СТК переважно асоційований із ураженням клапанів лівих камер серця, особливо СМК.

Симптомним пацієнтам із тяжким СТК рекомендоване хірургічне втручання (*I, C*). Також воно є доцільним у хворих на тяжку СН, яким проводять операцію на клапанах лівих камер серця (*I, C*).

Комбіновані й багатоклапанні захворювання

Один серцевий клапан може мати ознаки значного стенозу і недостатності. Також за деяких станів, особливо у разі наявності ревматичних та вроджених патологій серця, рідше — дегенеративних хвороб клапанів, інколи розвиваються багатоклапанні ураження. На сьогодні є недостатньо даних для надання рекомендацій таким пацієнтам відповідно до вимог доказової медицини.

Тактика ведення осіб із багатоклапанними ураженнями диктується КХС, що переважає. Важливо оцінювати не лише ураження окремих клапанів, але й взаємодію між ними. Втручання слід розглядати для нетяжких множинних уражень, які асоційовані або можуть призвести до пошкодження ЛШ. Рішення щодо втручання на кількох клапанах слід приймати з урахуванням віку пацієнта, коморбідностей, ризику процедури. Вибір хірургічної техніки / втручання має враховувати наявність інших КХС.

Вибір клапанного протеза

На вибір клапанного протеза впливають очікувана тривалість життя пацієнта, його спосіб життя, фактори середовища, ризику кровотеч та тромбоемболій унаслідок антикоагулянтної терапії, можливість повторних хірургічних або транскатетерних втручань та, що важливо, інформований вибір хворого.

Механічні протези рекомендовані, якщо є інформована згода пацієнта на їх встановлення та відсутні протипоказання до тривалої антикоагулянтної терапії (*I, C*). Механічні протези також є доцільними для осіб, що мають ризик прискореної структурної деградації клапана (*I, C*).

Відповідно, біологічні протези також рекомендовані, якщо є інформована згода хворого на їх встановлення (*I, C*). При цьому адекватна антикоагулянтна терапія проблематична (погана прихильність до лікування, недоступність) або протипоказана через високий ризик кровотеч (великі кровотечі в минулому, коморбідності, спосіб життя, професія тощо). Також біологічні протези варто встановлювати пацієнтам, у яких очікувана тривалість життя менша за очікуваний термін служби пристрою (*I, C*). Окрім того, біологічні протези рекомендовані у випадку операції з приводу тромбозу механічного клапана на тлі адекватної тривалої антикоагулянтної терапії (*I, C*).

Клінічна оцінка протезованих клапанів має виконуватися щорічно, а також якнайшвидше після появи нових серцевих симптомів.

Профілактика тромбозів

Перед запланованим хірургічним втручанням рекомендоване переривання застосування АВК для досягнення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) $<1,5$ (*I, C*). У разі переривання курсу АВК перехідна антикоагулянтна терапія є доцільною для пацієнтів, що мають принаймні одне з таких показань, як (*I, C*):

- механічний клапанний протез;
- ФП зі значним СМК;
- ФП із показником за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 для жінок та ≥ 2 для чоловіків;
- гостра тромботична подія протягом попередніх чотирьох тижнів;
- високий гострий тромбоемболічний ризик.

Перехідну терапію рекомендовано проводити нефракціонованим або низькомолекулярним гепарином підшкірно у терапевтичних дозах (*I, B*). У пацієнтів, яким було встановлено механічний клапан, слід розпочати/відновити застосування АВК у перший день після операції (*I, C*). Хворим, які перенесли клапанне хірургічне втручання та мають показання для постопераційної перехідної терапії, рекомендоване застосування нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину через 12-24 год після процедури (*I, C*).

У пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК), необхідно не переривати використання препарату в періопераційному періоді (*I, C*). В осіб, які отримують подвійну антитромботичну терапію після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) протягом одного

місяця та потребують хірургічного втручання на клапанах серця за відсутності показань для призначення ОАК, слід відновити застосування інгібітора P2Y₁₂-рецепторів після операції, щойно мине загроза кровотеч (*I, C*).

Пацієнтам, які потребують довготривалого приймання ОАК після неускладненого ЧКВ або гострого коронарного синдрому (ГКС), рекомендовано ранню відміну (≤ 1 тижня) АСК та продовження подвійної терапії ОАК й інгібітором P2Y₁₂-рецепторів (бажано клопидогрелом) до шесті місяців (до 12 місяців — у разі ГКС), якщо ризик тромбозу стенту низький, або ж імовірність кровотеч переважає ризик тромбозу стенту незалежно від застосованого типу (*I, B*). Припинення антикоагулянтної терапії у хворих, що отримують ОАК, рекомендоване через 12 місяців (*I, B*).

Пацієнтам, яким хірургічним шляхом було імплантовано механічний протез клапана, необхідно приймати АВК упродовж життя (*I, B*). Особам із механічним протезом клапана НОАК не рекомендовані (*III, B*).

Хворим, яким було хірургічно імплантовано біопротез клапана, що мають інші показання для антикоагулянтної терапії, доцільно застосовувати ОАК (*I, C*). Пожиттєве приймання ОАК рекомендоване пацієнтам, які перенесли TAVI та мають інші показання для антикоагулянтного лікування (*I, B*), та не рекомендоване тим, хто переніс TAVI й не має інших показань для ОАК (*III, B*).

Для пацієнтів із ФП НОАК протипоказані у випадку клінічно значущого мітрального стенозу або імплантації механічних клапанів. Для запобігання інсульту в осіб, яким можуть бути призначені ОАК, НОАК мають переваги перед АВК у пацієнтів із САК, НАК або НМК та аортальним біопротезом, імплантованим >3 місяців тому.

Загальні підходи до антитромботичної терапії у пацієнтів, як перенесли заміну або пластику клапанних протезів, представлені на рисунку 2.

Лікування дисфункції клапанного протеза

У разі обструктивного тромбозу механічного протеза критично хворим без серйозних коморбідностей рекомендовано термінову заміну протеза (*I, B*). Фібриноліз (із використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену в дозі 10 мг болюсно + 90 мг за 90 хв із нефракціонованим гепарином або стрептокиназою 1 500 000 Од. за 60 хв без нефракціонованого гепарину) слід розглянути, якщо хірургічна допомога недоступна, пов'язана з високим ризиком або у разі тромбозу правих протезів (*Ila, B*). Хірургічне лікування може бути доцільним у разі великих (>10 мм) необструктивних тромбозів протезів, ускладнених емболією (*Ila, C*).

Тромбоз розвивається переважно в механічних клапанних протезах. Однак трапляються також тромбози біологічних протезів. У таких випадках, перш ніж розглянути повторне втручання, рекомендовано провести антикоагулянтну терапію АВК та/або нефракціонованим гепарином (*I, C*). Антикоагулянтне лікування, принаймні до нормалізації стану, може бути доцільним у пацієнтів із потовщенням та зниженням рухливості стулок клапана, які ведуть до збільшення градієнта (*Ila, B*).

Якщо у пацієнта спостерігається парепротезний тік крові, що пов'язаний із ендокардитом чи спричиняє гемоліз, який потребує повторних переливань крові, або ж зумовлює виразну клінічну симптоматику, рекомендовано повторну операцію (*I, C*). Транскатетерне закриття фістули слід розглянути у разі відповідної парепротезної фістули із клінічно значущою регургітацією та/або гемолізом у хворих групи високого хірургічного ризику (*Ilb, C*).

У випадку дисфункції біопротеза повторну процедуру необхідно виконувати у симптомних пацієнтів зі значним збільшенням транспротезного градієнта (після виключення тромбозу клапана) або значною регургітацією (*I, C*). Кардіологічна команда, при врахуванні анатомічних особливостей та властивостей протезу, має розглянути проведення транскатетерної трансформальної імплантації «клапан у клапан» в аортальній позиції у неоперабельних хворих та осіб групи високого хірургічного ризику (*Ila, B*). У безсимптомних пацієнтів із виразною дисфункцією біопротеза може бути доцільною повторна операція, якщо вона асоційована з низьким ризиком (*Ila, C*).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

Рис. 2. Профілактика тромбозів у пацієнтів із клапанними протезами

Ведення пацієнтів з ураженням та інфарктом міокарда на тлі черезшкірного коронарного втручання

Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) – провідний метод реваскуляризації міокарда як при гострих/хронічних коронарних синдромах, так і при стабільній ішемічній хворобі серця. Щорічно у світі проводять близько 5 млн процедур. Слід зазначити, що ЧКВ може супроводжуватися пошкодженням міокарда аж до розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Однак прогностичні значення таких ускладнень та його точні діагностичні критерії залишаються до кінця неясними. Як відомо, ураження міокарда та ІМ на тлі ЧКВ частково залежать від підвищення серцевого біомаркера тропоніну (сТn). Робоча група із клітинної біології серця Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейська асоціація з черезшкірних коронарних втручань (EAPCI) 2021 р. розробили консенсусний документ, присвячений прогностичній значущості збільшення вмісту сТn, пов'язаного з ураженням міокарда та ІМ, у пацієнтів після ЧКВ.

Для призначення подальшого лікування необхідна точна діагностика ускладнень, пов'язаних із ЧКВ, оскільки їх поява може корелювати з підвищеним ризиком серйозних несприятливих серцевих подій (MACE) (Zeitouni et al., 2018; Feldman et al., 2011). Тож важливо встановити порогове підвищення рівня сТn після ЧКВ для визначення прогностично значущого перипроцедурного пошкодження міокарда та ІМ.

У нещодавніх клінічних випробуваннях за участю пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), які перенесли ЧКВ, перипроцедурний ІМ використовували як складову первинної комбінованої кінцевої точки (Stone et al., 2019; Holm et al., 2020). Крім того, було показано, що обране визначення перипроцедурного ІМ впливало на результати останніх досліджень, як-от ISCHEMIA, SYNTAXES та EXCEL (Chaitman et al., 2021; Hara et al., 2020; Gregson et al., 2020).

З огляду на зазначене, робоча група ESC/EAPCI мала на меті:

1. Встановити граничне підвищення рівня сТn після ЧКВ для визначення прогностично значущого перипроцедурного пошкодження міокарда та ІМ типу 4а.
2. Оцінити частоту перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а.
3. Ідентифікувати особливості пацієнта, характеристики ураження та перипроцедурні фактори, які незалежно прогнозують майбутні MACE).
4. Надати рекомендації щодо діагностики перипроцедурного пошкодження міокарда або ІМ типу 4а.

У фокусі уваги були пацієнти із ХКС, які перенесли ЧКВ, із вихідним нормальним або підвищеним, але стабільним (до ЧКВ) рівнем сТn.

Визначення перипроцедурного ураження міокарда та ІМ

Для визначення перипроцедурного ІМ було запропоновано низку різних діагностичних критеріїв (Thygesen et al., 2012; Moussa et al., 2014). Цільова група із формулювання універсального визначення ІМ (UDMI) базувала оцінку ІМ типу 4а на відносно низькому пороговому підвищенні сТn разом із наявністю нового епізоду ішемії міокарда. Своєю чергою Товариство серцево-судинної ангіографії та інтервенцій (SCAI) й Консорціум з академічних досліджень (ARC-2) запропонували вище граничне збільшення вмісту серцевих біомаркерів для визначення перипроцедурного ІМ (Knuuti et al., 2020).

Варто зауважити, що наразі у медичних центрах все частіше використовують аналіз високочутливого серцевого тропоніну на відміну від звичайного (García-García et al., 2018; Thygesen et al., 2019). Як очікувалося, частота перипроцедурного ІМ у пацієнтів із ХКС змінюється залежно від визначення та серцевого біомаркера. Згідно із третім UDMI, кількість випадків ІМ типу 4а після ЧКВ становить 10% при оцінці звичайного тропоніну Т, 7% – високочутливого, тоді як відповідно до критеріїв SCAI – лише 1,5-2,9% (Yang et al., 2017; García-García et al., 2019).

Ураження міокарда після ЧКВ, виявлене за підвищенням рівня сТn, має спонукати до пошуку основних етіологічних факторів. Як і при ІМ типу 4а, існують різні дефініції перипроцедурного пошкодження міокарда у пацієнтів із ХКС на тлі ЧКВ. Згідно з четвертим UDMI, перипроцедурне ураження міокарда являє собою будь-яке збільшення сТn >1×99-й перцентиль від верхньої межі норми (BMH) в осіб із нормальними

вихідними показниками (до ЧКВ). На відміну від цього, ARC-2 вважає, що перипроцедурне пошкодження міокарда супроводжується набагато вищим пороговим підвищенням сТn після ЧКВ (≥70×99-й перцентиль від BMH) (Thygesen et al., 2019).

Було підтверджено, що частота перипроцедурного ураження міокарда варіює залежно від визначення та використовуваного серцевого біомаркера (Ndrepera et al., 2016; Cottens et al., 2018):

- 2,9% за критеріями ARC-2;
- 20-43% за допомогою тропоніну Т, зокрема 78-85% – високочутливого;
- 14-52% – тропоніну І.

Таким чином, досі відсутній консенсус щодо визначення перипроцедурного ІМ та пошкодження міокарда. При цьому, згідно з критеріями SCAI та ARC-2 порівняно з четвертим UDMI, встановлене набагато вище порогове підвищення сТn після ЧКВ.

Виявлення перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а після ЧКВ Роль серцевих біомаркерів

Найбільш чутливим та специфічним серцевим біомаркером для виявлення перипроцедурного пошкодження міокарда та ІМ типу 4а є високочутливий тропонін І/Т після ЧКВ (Januzzi et al., 2019; Jaffe et al., 2021). Діагностичні характеристики цього показника значно кращі, ніж звичайного, а також цитозольних білків, як-от креатинкінази (КК), міокардіальна смуга креатинкінази (МС-КК), серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти, міоглобін, глікогенфосфорилаза (Reichlin et al., 2009). Високочутливий тропонін Т/І також має переваги перед несерцевими білковими біомаркерами, такими як копептин, С-реактивний білок, мієлопероксидаза тощо (Lipinski et al., 2015). Хронічне підвищення високочутливого тропоніну Т/І може бути наявним приблизно у 30% пацієнтів через супутні патології та фактори ризику, такі як (Miller et al., 2006; Prasad et al., 2008):

- хронічна хвороба нирок;
- цукровий діабет;
- структурні захворювання серця;
- запалення скелетних м'язів;
- злоякісні пухлини;
- похилий вік.

Було показано, що циркулювальні мікроРНК, визначені до ЧКВ, прогнозують перипроцедурні результати, наприклад рестеноз коронарної артерії (Dai et al., 2020; Guan et al., 2018). Однак їх здатність прогнозувати появу пошкодження міокарда та ІМ типу 4а після втручання невідома, до того ж вони менш чутливі, ніж, наприклад, високочутливий тропонін Т/І (Schulte et al., 2019).

Таким чином, високочутливий сТn має переваги перед іншими серцевими біомаркерами для виявлення перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а у хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ.

Роль електрокардіограми

Нові ішемічні зміни на ЕКГ, такі як елевация сегмента ST у точці J, горизонтальна/косонизхідна депресія сегмента ST у двох суміжних відведеннях або нові патологічні зубці Q, є однією з вимог для визначення ІМ типу 4а порівняно з допроцедурною електрокардіограмою (ЕКГ). Варто зазначити, що ізольований розвиток нових патологічних зубців Q після ЧКВ відповідає

критеріям ІМ типу 4а, навіть якщо значення сТn підвищені та зростають, але ≤5×99-й перцентиль від BMH (Thygesen et al., 2019).

Наявність раніше виявленої блокади лівої ніжки пучка Гіса ускладнює діагностику нових ішемічних змін. Однак у пацієнтів із блокадою лівої ніжки пучка Гіса елевация сегмента ST ≥1 мм відповідно до комплексу QRS у будь-якому відведенні може бути показником гострої ішемії міокарда.

Таким чином, нові ішемічні зміни сегмента ST та/або патологічні зубці Q на ЕКГ є одним із ключових критеріїв визначення ІМ типу 4а у хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ.

Роль візуалізації серця

Трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ) є найдоступнішим методом візуалізації для виявлення ознак нової втрати життєздатного міокарда або сегментарного порушення руху стінок лівого шлуночка (RWMA) як одного з діагностичних критеріїв для визначення ІМ типу 4а. Однак досить низька чутливість процедури ускладнює процес. Чутливість може бути покращена за допомогою контрастних речовин та розширених методів візуалізації, таких як тканинна доплерографія або просторове відстеження спеклів стінок міокарда, що здатні виявляти тонші RWMA (Senior et al., 2017; Flachskampf et al., 2011).

Через обмеження просторової роздільної здатності виявити ІМ типу 4а за допомогою перфузійної скінтиграфії міокарда (однотонної або позитронної емісійної комп'ютерної томографії) може бути важко, якщо тільки зона незворотного ураження міокарда є незначною. Комп'ютерна томографія з контрастуванням здатна виявляти незворотні пошкодження міокарда у пацієнтів із ГКС, але її роль у візуалізації ІМ типу 4а після ЧКВ в осіб із ГКС не вивчали (Watabe et al., 2016).

Серцево-судинний магнітний резонанс із пізнім посиленням гадолінію (LGE-CMR) – золотий стандарт візуалізації для виявлення та кількісної оцінки незворотного ураження міокарда. При використанні даної методики з метою визначення ІМ типу 4а у хворих на ХКС та ГКС дослідникам вдалося отримати чітке уявлення про патофізіологію, що лежить в основі хвороби (Selvanayagam et al., 2005). LGE-CMR дозволив виявити 3,1-кратне підвищення частоти MACE при середньому періоді спостереження 2,9 року, хоча були показані лише помірні кореляції з ІМ типу 4а (Lossa et al., 2010; Rahimi et al., 2009). Однак LGE-CMR може пропустити розвиток перипроцедурного ураження міокарда (Mañot et al., 2017).

Отже, трансторакальна ЕхоКГ – найдоступніший метод візуалізації серця для виявлення ознак нової втрати життєздатного міокарда або RWMA з метою визначення ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС після ЧКВ, хоча не такий чутливий, як інші процедури.

Роль коронарографії

Відповідно до четвертого UDMI, одним із ключових критеріїв діагностики ІМ типу 4а в осіб із ГКС після ЧКВ є новий епізод ішемії міокарда (Thygesen et al., 2019). Про це свідчать дані коронарографії, що відповідають обмежувальним кровоток перипроцедурним ускладненням, як-от розшарування коронарної артерії, оклюзія епікардіальної артерії, порушення колатерального кровотоку, дистальна емболізація тощо.

Цікаво, що ускладнення ЧКВ, виявлені за допомогою коронарографії, не завжди пов'язані з підвищенням серцевих біомаркерів. До того ж незначне їх збільшення інколи виникає, приміром, через локальне пошкодження судин без очевидних коронарних ускладнень. Для доповнення результатів коронарографії з метою кращого розуміння патофізіології ускладнень після ЧКВ можуть бути використані методи внутрішньосудинної візуалізації.

Таким чином, перипроцедурні ускладнення, що обмежують кровотік, виявлені шляхом виконання коронарографії, є одним із ключових критеріїв діагностики ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ.

Етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а

Етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а є багатофакторною і може бути результатом ускладнень, асоційованих із ЧКВ, окремо або у поєднанні (рисунк). Патофізіологія, що лежить в основі перипроцедурного пошкодження міокарда й ІМ типу 4а, за своєю суттю сильно відрізняється від ІМ типу 1. Перший пов'язаний із ЧКВ і відбувається у контрольованих умовах катетерної лабораторії, тоді як другий часто виникає в екстрених позалікарняних ситуаціях і характеризується спонтанним розривом бляшки й коронарним тромбозом, а також супутньою системною запальною реакцією. Оклюзія бічних гілок коронарної артерії вважається найпоширенішою причиною ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ, але вплив на клінічні результати, ймовірно, залежить від її розміру (Lansky, Stone, 2010; Babu et al., 2011).

Незворотне пошкодження міокарда, спричинене оклюзією бічних гілок коронарної артерії після ЧКВ, можна виявити за допомогою LGE-CMR (Selvanayagam et al., 2005). Дистальна емболізація коронарного русла на тлі інтракоронарного тромбозу здатна призводити до розвитку феномена відсутності дистального / вповільнення коронарного кровотоку під час ЧКВ у пацієнтів зі ХКС. Незважаючи на доступні методи антикоагулянтної та антитромбоцитарної допоміжної терапії та використання аспіраційних чи захисних засобів, емболізації запобігти неможливо (Choi et al., 2004).

Тромбоз та нейрогормональна активація можуть викликати коронарний вазоспазм під час ЧКВ в епікардіальних артеріях дистальніше місця втручання і розвиток феномена відсутності дистального / вповільнення коронарного кровотоку та перипроцедурного ураження міокарда. Крім того, коронарна мікроциркуляторна дисфункція інколи розвивається внаслідок дії потужних вазоконстрикторів, таких як серотонін та ендотелін, що вивільняються з активованих тромбоцитів й ендотелію (Salloum et al., 2005).

Фактори, пов'язані з ЧКВ, такі як попередня дилатація та частково оклюзійні пристрої, що необхідні для оптимального розміщення стента, можуть спричинити подовження часу повної оклюзії судин і перипроцедурне ураження міокарда. Різка закриття судини під час ЧКВ зазвичай викликає розшаруванням проксимальніше або дистальніше стенту або його гострим тромбозом. Інші рідкісні перипроцедурні причини пошкодження міокарда включають перфорацію / повітряну емболію коронарної артерії та аритмії. Повідомлялося, що навіть транзиторні оклюзії коронарної артерії під час балонної ангіопластики збільшують сТn під час ЧКВ у пацієнтів із ХКС (Arnadottir et al., 2021).

Таким чином, етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а є багатофакторною, основними причинами якої є оклюзія бічних гілок та дистальна емболізація.

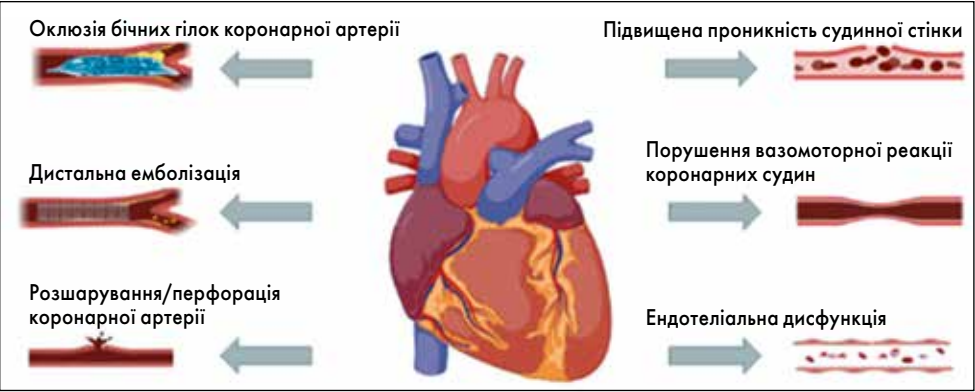


Рисунок. Етіологія перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а

Незалежні предиктори МАСЕ після ЧКВ

Було показано, що різні особливості пацієнта, характеристики ураження та перипроцедурні фактори є незалежними предикторами пошкодження міокарда, ІМ типу 4а та МАСЕ у хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ (Silvain et al., 2021; Chen et al., 2017). Виявлення цих чинників перед втручанням дозволить ідентифікувати пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення цих ускладнень та запровадити профілактичні заходи (таблиця) (Zografos et al., 2014; Cavender et al., 2016).
За результатами кількох досліджень, підвищені вихідні (до ЧКВ) значення сТп є потужними незалежними предикторами МАСЕ приблизно у 30% осіб із ХКС після ЧКВ (Jeremias et al., 2008; Prasad et al., 2008). Це, ймовірно, відображає популяцію хворих із вищим ризиком з точки зору наявних факторів ризику, навантаження коронарних біляшок та складності процедури. Відповідно, у дослідженнях, в яких оцінюють, чи є збільшення сТп після ЧКВ незалежним предиктором МАСЕ, мають бути виключені пацієнти із підвищеними вихідними показниками сТп, або ж необхідно скорегувати цей фактор.

Прогностична значущість перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а

Підвищення рівня МС-КК або сТп після ЧКВ пов'язане з ризиком розвитку майбутніх МАСЕ, але у більшості медичних центрів стали віддавати перевагу визначенню саме сТп, зокрема високочутливого. У низці клінічних досліджень та метааналізів повідомлялося про кореляцію між збільшенням сТп після ЧКВ та підвищеним ризиком МАСЕ.
Великий об'єднаний аналіз даних пацієнтів продемонстрував, що зростання рівнів МС-КК та сТп після ЧКВ незалежно асоційоване зі смертністю від усіх причин упродовж року (García-García et al., 2019). Однак у цьому дослідженні не було оцінено, чи збільшення сТп після ЧКВ як безперервна змінна є предиктором смерті від усіх причин протягом року.
J. Silvain et al. (2021) виконали об'єднаний аналіз даних 9081 пацієнта із ХКС після ЧКВ, зосередивши увагу на підвищенні рівня сТп унаслідок процедури. Автори ретельно оцінювали вихідне (до ЧКВ) значення сТп. Частота ІМ типу 4а після процедури у підгрупі з 2316 хворих на ХКС із нормальними

вихідними значеннями сТп становила 12,7%, до того ж його поява була потужним незалежним предиктором летальності від усіх причин упродовж року.
Частота перипроцедурного ураження міокарда у хворих на ХКС із нормальними вихідними показниками сТп становила 52,8% (79,8%, якщо високочутливий сТп), але ускладнення не корелювали зі смертністю від усіх причин протягом року (Silvain et al., 2021). Прогностично значуще або серйозне перипроцедурне ураження міокарда сталося у 18,2% пацієнтів із нормальними вихідними значеннями сТп і було незалежним предиктором смертності від усіх причин протягом року.
Як і очікувалося, прогностичні наслідки ІМ типу 4а більші, ніж серйозного пошкодження міокарда після ЧКВ, при цьому ризик 1-річної загальної смертності вищий у хворих на ІМ типу 4а порівняно з такими, що мають ураження міокарда.
Таким чином, аналіз показав, що нові ішемічні зміни на ЕКГ або дані обмежувальних кровоток ускладнень, виявлені за допомогою коронарографії, які потрібні для підтвердження ІМ типу 4а, є важливою додатковою прогностичною інформацією.

Ведення пацієнтів із перипроцедурним ураженням міокарда та ІМ типу 4а
Терапевтичні заходи перед ЧКВ

Настанова Американської колегії кардіологів (ACC), Американської асоціації серця (AHA) і SCAI 2005 р. щодо ЧКВ містила рекомендацію класу Іа для рутинного вимірювання рівнів серцевих біомаркерів (МС-КК та/або сТп) у всіх пацієнтів, які перенесли ЧКВ, і через 8-12 год після процедури (Smith et al., 2006). Однак це положення не було вклучене до настанови ESC/EACTS (2018) щодо реваскуляризації міокарда (Neumann et al., 2019).
Для виявлення ураження міокарда після втручання слід регулярно вимірювати вихідні (до ЧКВ) та перипроцедурні значення сТп (Thygesen et al., 2019). Для того щоб точно діагностувати серйозне пошкодження міокарда або ІМ типу 4а після ЧКВ, необхідні попередні дані щодо базового рівня сТп (до ЧКВ) для правильної інтерпретації його підвищення після втручання. Тож, за можливості, рекомендовано вимірювати вихідні показники сТп в усіх пацієнтів із ХКС, які проходять ЧКВ.

В оновленому звіті ESC (2017), присвяченому подвійній антитромбоцитарній терапії (ПАТТ) при ішемічній хворобі серця, рекомендоване застосування клопидогрелю (у навантажувальній дозі 600 мг та добовій – 75 мг) на додаток до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у пацієнтів із ХКС, які отримують планове ЧКВ (I, A) (Valgimigli et al., 2018). Це положення підтверджене результатами досліджень за участю хворих на ХКС, які перенесли ЧКВ, відповідно до яких попереднє лікування потужними інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів тікагрелором (до ЧКВ та щоденно протягом 30 днів) або прасугрелом (лише до ЧКВ) не знижувало частоти перипроцедурного ураження міокарда або ІМ (Silvain et al., 2020; Mehilli et al., 2020). При цьому тікагрелор асоціювався з підвищеним ризиком незначної кровотечі через 30 днів порівняно із клопидогрелем.
Для пацієнтів із ХКС, які не отримували ПАТТ та потребують ЧКВ, імовірно, доцільно відкласти процедуру на >2 год або навіть на наступний день, враховуючи те, що клопидогрель у навантажувальній дозі діє протягом 2 год. Однак у рідкісних випадках, коли у хворого на ХКС, що не отримував ПАТТ, необхідне проведення ургентного ЧКВ, доцільно розглянути пероральне навантаження розчинною АСК і тікагрелором або подрібненим прасугрелом з огляду на їх швидкий початок дії (30 хв) із наступним застосуванням клопидогрелю (у навантажувальній дозі 600 мг, добовий – 75 мг). Якщо хворі даної когорти потребують виконання невідкладного складного ЧКВ, можна розглянути використання внутрішньовенного кангрелору швидкої дії для скорішого досягнення інгібування тромбоцитів під час ЧКВ (Cavender et al., 2016).
Окрім того, було оцінено низку інших терапевтичних стратегій щодо їх здатності запобігати перипроцедурному ушкодженню міокарда та ІМ типу 4а у пацієнтів із ХКС, якщо вони застосовувалися до ЧКВ. Так, є вагомими докази того, що використання статинів у високих дозах (наприклад, 80 мг аторвастатину або 40 мг розувастатину) перед ЧКВ може знижувати ризик перипроцедурного пошкодження міокарда, ІМ типу 4а та МАСЕ у хворих на ХКС (Pan et al., 2015).
Повідомлялося, що лікування колхіцином у низьких дозах переважно зменшувало клінічні події, спричинені ішемією, у пацієнтів із нещодавно перенесеним ІМ та осіб із ХКС (Tardif et al., 2019; Nidorf et al., 2020). Однак лікування ХКС колхіцином у високих дозах перед ЧКВ не впливало на зниження частоти перипроцедурного ураження міокарда та ІМ типу 4а порівняно із плацебо (Shah et al., 2004). На додаток, невідомо, чи здатний колхіцин у малих дозах після ЧКВ знизити частоту МАСЕ в осіб із ХКС, які перенесли перипроцедурний ІМ типу 4а.

Терапевтичні заходи під час ЧКВ

У разі розвитку серйозних судинних ускладнень під час ЧКВ (наприклад, розшарування/зміщення біляшки, тромбоемболія, спазм або відсутність дистального / вповільнення коронарного кровотоку) пріоритетним

є невідкладне лікування для відновлення коронарного кровотоку. Внутрішньосудинну візуалізацію за допомогою ультразвукового дослідження або оптичної когерентної томографії слід розглянути для виявлення та корекції механічних факторів, які можуть спричинити розшарування коронарних артерій або тромбоз стенту (Neumann et al., 2019).
Згідно з рекомендаціями ESC, застосування інгібіторів глікопротеїну ІІb/ІІІа доцільно розглядати у критичних ситуаціях, що включають високе навантаження тромбу під час процедури, вповільнення або відсутність коронарного кровотоку із закриттям стентованої коронарної судини (ІІа, С) (Neumann et al., 2019). У разі розвитку вазоспазму або відсутності дистального коронарного кровотоку може бути корисним інтракоронарне введення судинорозширювальних засобів, таких як блокатори кальцієвих каналів, нітрогліцерин, нітропрурид або аденозин; але даних із приводу того, який препарат має переваги, бракує.

Терапевтичні заходи після ЧКВ

У разі появи рецидивних симптомів ішемії міокарда після ЧКВ слід негайно виконати ЕКГ та виміряти значення сТп (I, C) (Smith et al., 2006). Пацієнтів з ознаками ішемії міокарда та новим епізодом елевачії сегмента ST необхідно терміново перевести до лабораторії катетеризації серця. У разі прийняття рішення про доцільність повторної коронарографії варто застосовувати індивідуалізований підхід відповідно до змін на ЕКГ, результатів сТп, характеру/величини ЧКВ та характеристик хворого.
В усіх пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ, рекомендовано, за можливості, вимірювати рівень сТп через 3-6 год після ЧКВ. Якщо показники сТп зросли, слід розглянути подальший забір крові, щоб задокументувати пікове значення сТп через 12-24 год після процедури (Miller et al., 2004; Thygesen et al., 2019). Це обов'язково для хворих, у яких спостерігаються перипроцедурні ускладнення, пов'язані зі зменшенням коронарного кровотоку, або ж зміни на ЕКГ свідчать про розвиток нового епізоду ішемії міокарда, для точного встановлення діагнозу ІМ типу 4а.

У пацієнтів із ХКС, у котрих протягом 48 год після ЧКВ на підставі підвищення рівня сТп >5х99-й перцентиль від ВМН діагностували ІМ типу 4а та ознаки нової ішемії міокарда, доцільно виконати ЕхоКГ або іншу візуалізацію серця. Це потрібно для того, щоб виявити наявність нових епізодів втрати життєздатного міокарда або RWMA та оцінити фракцію викиду лівого шлуночка. Хворі на ХКС із діагностованим ІМ типу 4а мають підвищений ризик смерті від усіх причин упродовж року. Тож слід оптимізувати фармакотерапію, щоб зменшити ймовірність майбутніх МАСЕ (Silvain et al., 2021; Knuuti et al., 2020).
Чи отримають особи із ХКС та ІМ типу 4а, які ще не приймають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або β-блокатори, переваги від додавання цих препаратів до фармакотерапії для зниження ризику розвитку МАСЕ – невідомо, тож це необхідно оцінити у майбутніх дослідженнях.
Пацієнти без перипроцедурного ураження міокарда або незначним епізодом повинні отримувати медикаментозне лікування відповідно до рекомендацій ESC (Neumann et al., 2019; Knuuti et al., 2020).

Висновки

Прогностична значущість підвищення рівня серцевих біомаркерів у пацієнтів із ХКС, які перенесли ЧКВ, давно є предметом обговорень. Через брак наукових даних порогові рівні збільшення сТп після ЧКВ, що використовуються для визначення перипроцедурного ураження міокарда та ІМ, ґрунтуються на консенсусних висновках експертів. Як показано, ІМ типу 4а та перипроцедурне пошкодження міокарда є незалежними предикторами смерті протягом одного року. Необхідні подальші дослідження для пошуку й оцінки нових методів фармакологічного лікування з метою зниження ризику цих ускладнень та МАСЕ у пацієнтів із ХКС після ЧКВ.

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.escardio.org

ВІЛ пов'язаний із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті

Згідно з результатами нового дослідження, особи, які живуть із вірусом імунно-дефіциту людини (ВІЛ), мають вищий ризик раптової серцевої смерті (РСС) порівняно із загальною популяцією. Особливо це характерно для ситуацій, коли вірус погано контролюється, або у пацієнтів наявні інші фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Як зазначив **Matthew S. Freiberg**, провідний автор дослідження, д. мед. н, професор медицини Медичного центру Університету Вандербільта (США), для людей із ВІЛ характерна більш значна ймовірність розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, тромбів у легенях і захворювань периферичних артерій. Відомо, що серед осіб із ВІЛ, які мають ослаблену імунну систему, наприклад низьку загальну частку CD4⁺-субпопуляції Т-клітин, спостерігається вищий ризик ССЗ порівняно з такими із великою їх кількістю. Проте не доведено, чи є порушення імунної відповіді фактором ризику РСС.

Для визначення поширеності РСС серед осіб із ВІЛ науковці використовували стандартні критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я та детальний аналіз медичної документації.

У попередньому одноцентровому дослідженні, проведеному 2012 р. серед 2800 пацієнтів у ВІЛ-клініці Сан-Франциско (США), частота РСС у чотири рази була вищою в людей із ВІЛ. У роботі, що розглядається, цей показник вивчали у національному масштабі, як і вплив вірусного навантаження ВІЛ та інших факторів ризику ССЗ на ймовірність РСС.

У національному дослідженні Veterans Aging Cohort Study (VACS) розглядали роль ВІЛ і ВІЛ-статусу разом з іншими станами здоров'я. Були включені пацієнти (здебільшого ветерани бойових дій) із ВІЛ-інфекцією та порівняльна група осіб без ВІЛ (два неінфікованих учасники на кожного ВІЛ-позитивного), зіставлені за віком, статтю, расою / етнічною належністю. Загалом частка чоловіків становила 97% учасників, афроамериканці – 47%, а середній вік на момент реєстрації був 50 років.

Серед понад 144 тис. осіб, залучених у дослідження VACS, у 30% було діагностовано ВІЛ, і вони проходили обстеження у спеціалізованих госпіталях для ветеранів по всій країні. Кожен учасник розпочав спостереження на первинному медичному прийомі у квітні 2003 р. або пізніше і перебував під наглядом до 31 грудня 2014 р. Протягом середнього періоду спостереження (дев'ять років) РСС було зареєстровано у 3035 ветеранів, 26% з яких були ВІЛ-інфікованими.

Після корегування даних за численними факторами, як-то вік, стать, расова/етнічна належність, наявність захворювань серця або нирок, зловживання алкоголем чи психоактивними речовинами (ПАР), а також різними чинниками ризику серцевих захворювань, аналіз показав, що ризик РСС:

- був не вищим у людей із ВІЛ, які мали нормальний рівень CD4⁺-субпопуляції Т-клітин, що боролися з інфекцією, або тих, хто мав низьке вірусне навантаження;
- прогресивно підвищувався за наявності кожного фактора ризику РСС, зокрема серцево-судинних захворювань, високого артеріального тиску, куріння, гепатиту С, анемії, алкогольної залежності, хронічної обструктивної хвороби легень, незалежно від наявності або відсутності ВІЛ;
- виявився на 14% вищим в осіб із ВІЛ;
- був на 57% вищим у хворих на ВІЛ за низького рівня CD4⁺-субпопуляції Т-клітин із плинним часом, що є показником прогресування ВІЛ та скомпрометованої імунної системи;
- був на 70% вищим у людей із ВІЛ, у котрих відзначалася незадовільна відповідь на антиретровірусну терапію.

Zian H. Tseng, старший автор дослідження, доктор медицини, стипендіат Мюррея Девіса у Каліфорнійському університеті (США) підсумував, що усунення факторів ризику, пов'язаних як із ССЗ, так і з ВІЛ, є необхідним для запобігання вищим показникам РСС. Клініцисти мають розглянути можливість скринінгу на наявність специфічних попереджувальних ознак РСС, таких як непритомність або прискорене серцебиття. До того ж, якщо є показання, лікарям слід провести додаткове тестування, наприклад ехокардіограму або безперервний моніторинг серцевого ритму.

Результати, отримані у переважно чоловічій вибірці учасників дослідження, не можуть бути узагальнені для жінок. Також дані обмежені тим, що автопсію проводили рідко, а ризин є остаточною способом діагностики РСС. Окрім того, Zian H. Tseng і його колеги повідомили, що коли у людей із ВІЛ і можливою РСС (на підставі записів парамедиків) було виконано автопсію, у половини з них підтвердилася кардіогенна причина смерті. Однак було встановлено, що багато хто помер від несерцевих захворювань, таких як передозування наркотиків, тромб у легенях або інсульт. ВІЛ-позитивні люди також мали вищий рівень фіброзу міокарда, ніж без ВІЛ, що може пояснити більшу смертність від аритмій серед хворих на ВІЛ.

За словами доктора Zian H. Tseng, на додаток до контролю ВІЛ і серцево-судинних факторів ризику, фахівцям охорони здоров'я важливо проводити скринінг і лікування розладів, пов'язаних із вживанням ПАР, особливо у хворих на ВІЛ. Адже серед таких людей утричі вища частота летальних випадків від передозування ПАР, які у попередньому дослідженні були представлені як зупинка серця.

За матеріалами www.medicalxpress.com

Препарати для зниження артеріального тиску запобігають виникненню цукрового діабету 2-го типу

Як відомо, зниження артеріального тиску (АТ), запобігає судинним ускладненням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Нещодавно дослідники виявили, що зниження АТ також може зупинити розвиток самого ЦД, хоча ефекти варіюють залежно від класу гіпотензивних препаратів.

Такі висновки отримано в результаті метааналізу даних 19 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведених між 1973 і 2008 рр., в яких вивчали п'ять основних класів гіпотензивних засобів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-блокатори, тіазидні діуретики та блокатори кальцієвих каналів (БКК). Загалом у випробуваннях взяли участь 145 939 осіб, з яких частка чоловіків становила 60,6%.

Блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС) іАПФ та БРА продемонстрували найсильніший зв'язок із профілактичною дією щодо ЦД, тоді як β-блокатори та тіазидні діуретики були асоційовані з підвищенням ризику ЦД, що виник уперше.

Науковці з Оксфордського університету (Велика Британія) зазначають, що різні ефекти класів ліків зумовлюють прийняття рішення щодо вибору антигіпертензивних засобів відповідно до індивідуального профілю ризику. Зокрема, коли у пацієнта наявний клінічний ризик розвитку ЦД, препаратами вибору мають стати іАПФ та БРА, тоді як застосування β-блокаторів і тіазидних діуретиків слід уникати.

Доктор медицини **Метью А. Кавендер** та доктор медицини **Роберт С. Вірк** з Університету Північної Кароліни у Чапел-Гілл (США) погоджуються, що нові результати, на додачу до багатьох попередніх доказів, вказують на важливу роль РАС у профілактиці ЦД. Зазначається, що на основі накопичених доказів контроль АТ, особливо із пригніченням РАС, доцільно розглядати як можливу стратегію зменшення ймовірності ЦД. І хоча абсолютне зниження ризику, виявлене у представленому метааналізі, є незначним, втручання навіть із невеликою користю можуть мати сприятливий ефект при боротьбі з такими поширеними станами, як гіпертонія.

Таким чином, результати дослідження передбачають, що зниження АТ може допомогти запобігти розвитку ЦД на додаток до позитивного впливу щодо зниження ризику несприятливих серцево-судинних подій.

За матеріалами www.medscape.com

Протизапальна терапія асоційована зі зменшенням серцево-судинних подій

За результатами систематичного огляду та метааналізу фахівців Першої лікарні Університету Ланьчжоу (Китай), пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) на тлі протизапальної терапії мають значно нижчу частоту серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту, ніж ті, хто її не отримує.

Гіпотеза про хронічне запалення та його зв'язок із розвитком атеросклерозу й ІХС обговорюється протягом багатьох років. Проте ефективність протизапальної терапії залишається суперечливою, і наразі її не рекомендовано для пацієнтів з ІХС.

Вчені використовували дані рандомізованих контрольованих досліджень, які включали 61 164 особи з ІХС (32 227 отримували протизапальну терапію, а 28 937 – ні). Лікування включало колхіцин, інгібітори фосфоліпази А2 (PLA2), такі як вареспладид і дарапладид, а також канакінумаб та метотрексат.

Основним результатом була комбінована точка, що складалася із серцево-судинної смерті, ІМ та інсульту. Вторинні наслідки включали ІМ, коронарну реваскуляризацію, кардіоваскулярну смерть і летальні випадки від усіх причин, а також інсульт.

Було показано, що первинний результат виявився значно нижчим у пацієнтів, які отримували протизапальну терапію, ніж у тих, кому її не було призначено. Таке лікування корелювало зі значно зниженим ризиком ІМ та коронарної реваскуляризації порівняно з його відсутністю. Статистичної різниці щодо ймовірності серцево-судинної смерті, летальних випадків від усіх причин та інсульту між групами не було.

Тож протизапальні препарати, спрямовані на центральний сигнальний шлях запалення інтерлейкіну-6, такі як колхіцин і канакінумаб, знижували ризик розвитку подій первинної кінцевої точки. Своєю чергою терапія з використанням інгібіторів PLA2 не продемонструвала статистично значущого ефекту.

За матеріалами www.medscape.com

Гіпотермія не покращує прогноз при зупинці серця поза лікарнею

За даними нового дослідження CAPITAL CHILL, ефективність використання помірної терапевтичної гіпотермії (31 °C) для поліпшення неврологічних результатів у пацієнтів, які пережили кому після зупинки серця поза лікарнею, не підтверджується.

Результати CAPITAL CHILL були вперше представлені на наукових сесіях Американського коледжу кардіології (ACC) у травні 2021 р., а 19 жовтня їх було опубліковано в журналі Американської медичної асоціації (JAMA).

Люди, які пережили кому після зупинки серця, мають високий рівень тяжких черепно-мозкових травм і смерті. У сучасних рекомендаціях вказано на цільовий контроль температури від 32 до 36 °C протягом 24 год після зупинки серця. Однак невеликі дослідження показали потенційну користь суттєвішого зниження температури тіла.

У CAPITAL CHILL за участю 367 пацієнтів, які перебували в комі при надходженні до стаціонара та вижили після зупинки серця поза лікарнею, цільова температура тіла 31 °C не приводела до значного зниження смертності або несприятливого неврологічного результату через 180 днів порівняно з цільовою температурою 34 °C.

На думку авторів дослідження під керівництвом **Мішеля Ле Мея**, доктора медицини з Інституту серця Університету Оттави (Канада), CAPITAL CHILL розширює спектр контролю цільової температури, оскільки не було виявлено жодних переваг від подальшого зниження температури тіла до 31 °C. Водночас науковці попереджають, що у більшості пацієнтів спостерігалася зупинка серця, вторинна щодо первинної кардіальної етіології, через що отримані дані не можуть бути застосовні до зупинки серця будь-якої етіології.

За матеріалами www.medscape.com, www.jamanetwork.com

Морські жирні кислоти омега-3 у високих дозах підвищують ризик фібриляції передсердь

Стали доступними результати метааналізу великих рандомізованих клінічних випробувань щодо кореляції між вживанням морських жирних кислот омега-3 та ризиком фібриляції передсердь (ФП).

Метааналіз включав сім досліджень ефективності та безпеки жирних кислот омега-3, що містяться у морепродуктах, в яких були встановлені кінцеві точки ФП. Загалом під наглядом перебували понад 81 тис. осіб. У чотирьох роботах вивчали низькі дози морських омега-3 (<1 г/добу), а у трьох – високі (>1 г/добу).

Як зазначила професорка Гарвардської медичної школи (США), докторка **Джоанн Менсон**, за отриманими результатами ймовірність ФП була підвищена на тлі приймання омега-3 із коефіцієнтом ризику 1,25. Використання омега-3 у низьких дозах асоціювалося зі зростанням ризику ФП на 12%, високих – на 49-50%. В аналізі градієнта доза/відповідь на кожен 1 г підвищення дози омега-3 спостерігалася збільшення ймовірності ФП на 11%, що є вельми значущою взаємодією.

Таким чином, було отримано докази того, що вищі дози омега-3 пов'язані з підвищенням ризиком ФП. Водночас такі дозування асоційовані з меншою ймовірністю загальних серцево-судинних подій. Зокрема, у нещодавньому метааналізі було показано, що ризик серйозних кардіоваскулярних ускладнень знижувався приблизно на 9% зі збільшенням дози омега-3 на 1 г. Проте цікаво, що метааналіз ефективності та безпеки омега-3 загалом не показав переваг щодо інсульту, за винятком дослідження REDUCE-IT.

Отже, з цього приводу постає цілком слушне запитання: чи може підвищений ризик ФП у разі приймання омега-3 корелювати з відсутністю позитивного ефекту при інсульті через асоціацію між ФП та інсультом? Напевно, наразі однозначної відповіді не існує. Але на тлі призначення жирних кислот омега-3, особливо у вищих дозах, слід обговорити з пацієнтом потенційний ризик виникнення ФП та врахувати усі складові співвідношення користі й ризику. На додаток, загалом потрібне проведення значно більшої кількості досліджень зв'язку між омега-3 і ФП.

За матеріалами www.medscape.com

Триметазидин Модифікованого Вивільнення • 35 мг

Тридуктан МВ

ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ У ПАЦІЄНТІВ З ІХС



- ▶ Зниження кількості нападів стенокардії в 2 рази
- ▶ Зниження частоти прийому нітратів на 77%
- ▶ На Тридуктані залишаються 8 з 10 пацієнтів

Сидорова Н.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования приверженности лечению пролонгированными формами триметазида пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса. УМЧ 4 (132), Т. 1 - VI/VII 2019.

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг № 60 (20x3) у блістерах у паці. Склад: 1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг. Фармакотерапевтична група. Кардіологічні препарати. Триметазидин. Код АТС C01E B15. Фармакологічна дія. Триметазидин попереджає зменшення внутрішньоклітинного рівня АТФ, забезпечуючи тим самим належне функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу. Триметазидин гальмує β-окислення жирних кислот, блокуючи довголанцюгову 3-кетואцил-КоА-тіолазу (3-KAT), що підвищує окислення глюкози. Посилення процесу окислення глюкози оптимізує енергетичні процеси в клітинах і підтримує метаболізм енергії в умовах ішемії. Показання. Для симптоматичного лікування дорослих пацієнтів зі стабільною стенокардією за умови недостатньої ефективності або непереносимості антиангінальних лікарських засобів першої лінії. Побічні ефекти. Головний біль, запаморочення, абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота і блювота, висип, астенія. Умови відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України № UA/5030/01/01. Виробник: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, г. Київ, бульвар І. Лепсе, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-TRID-IMI-072020-032

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino.ua

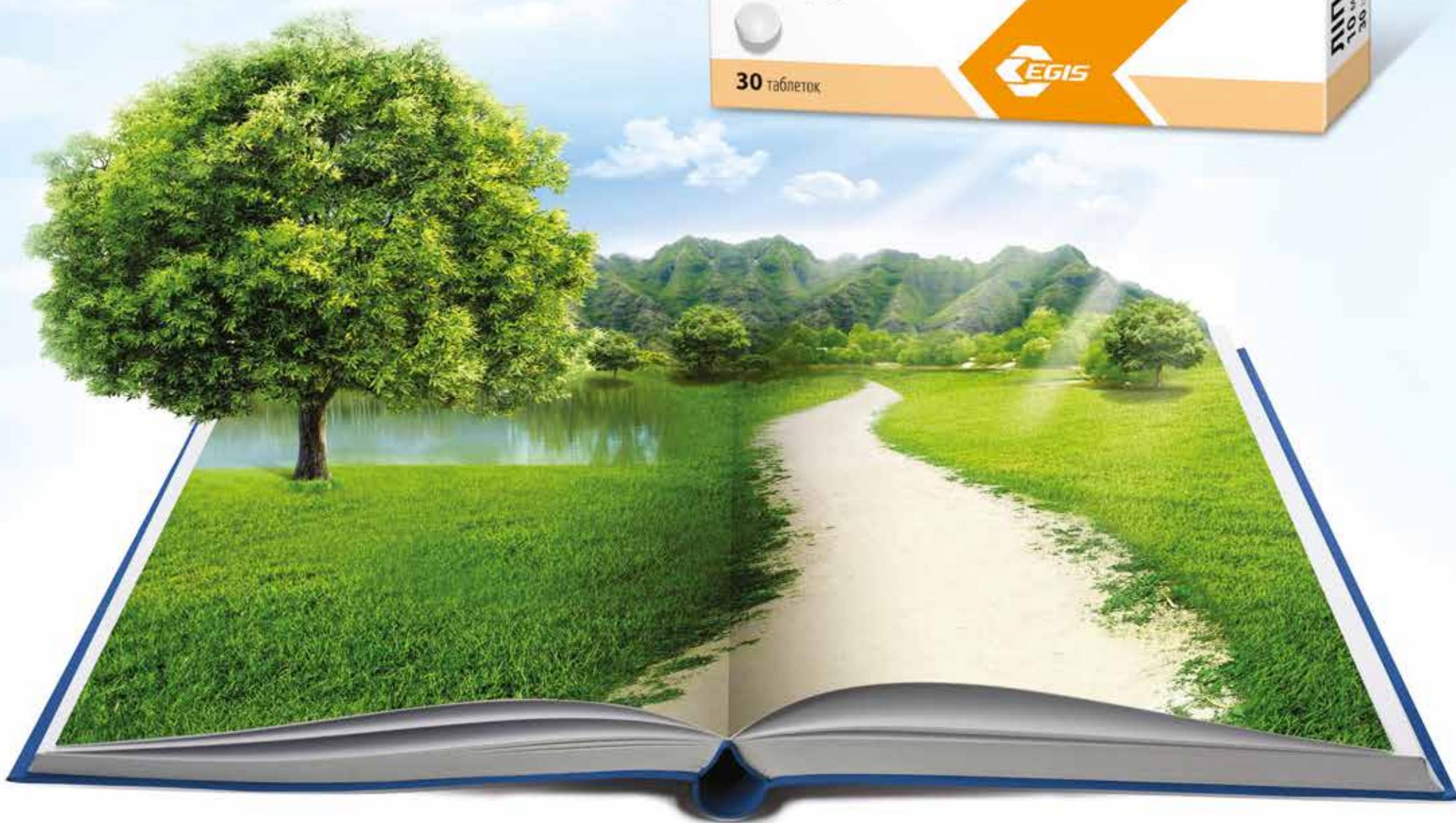


ЛІПОБОН

езетиміб

ПОКАЗАННЯ:

- Первинна гіперхолестеринемія
- Профілактика серцево-судинних подій*



*Інструкція для медичного застосування препарату Ліпобон.

Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10 мг. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних подій. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ). Гомозиготна ситостеролемія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Головний біль, втома та ін. **** Р.П.** № UA/18290/01/01. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

****Детальна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.**

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Контакти представника виробника в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

