



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 3-4 (80-81)
вересень 2022 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639
Коротка онлайн-версія



Докторка медичних наук,
професорка

Олена Коваль

**Рання лабораторна
діагностика і моніторинг
перебігу серцевої
недостатності: зміна
сучасних підходів –
запорука ефективного
лікування і покращення
прогнозу**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук

Юрій Зінченко

**Особливі можливості
моксонідину
в лікуванні артеріальної
гіпертензії**

Читайте на сторінці **9**



Кандидатка медичних наук

Анастасія Морозик

**Тахікардія в дітей:
аналіз причин та алгоритм
діагностики на первинній
ланці**

Читайте на сторінці **11**

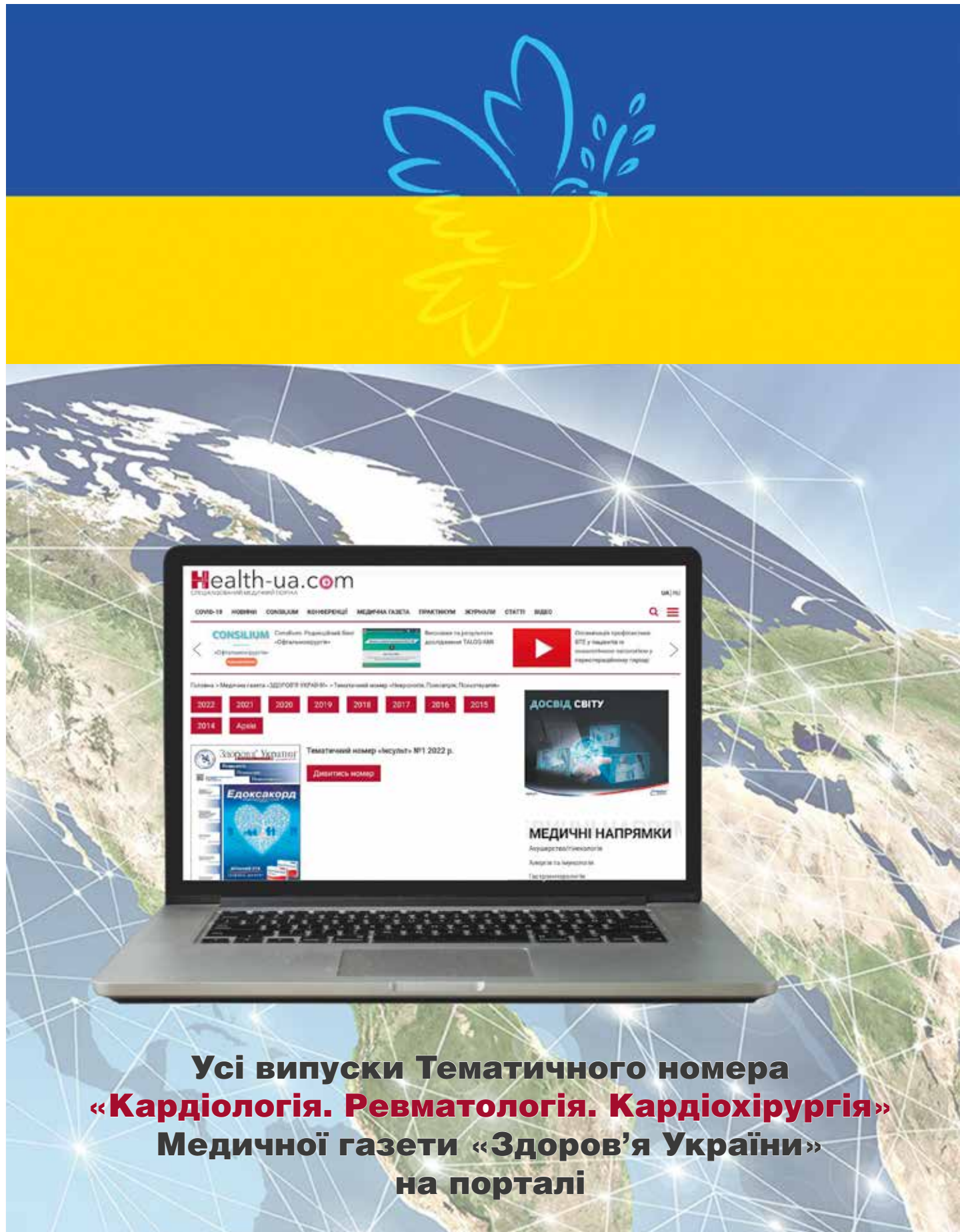


Доктор медичних наук,
професор

Сергій Федоров

**Контроль
кардіоваскулярного
ризика:
підсумки 2021 року**

Читайте на сторінці **18**



**Усі випуски Тематичного номера
«Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»
Медичної газети «Здоров'я України»
на порталі**

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



ДІОКОР® ДІФОРС®

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ ЗАМІСТЬ НАДМІРНОГО ТИСКУ¹



УКРАЇНСЬКЕ
ВИРОБНИЦТВО
ЄВРОПЕЙСЬКОГО
РІВНЯ



¹Julius S, Kjeldsen SE, Brunner H, et al. VALUE trial: Long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2003;16(7):544-548. doi:10.1016/s0895-7061(03)00904-x. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДІОКОР. Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид. 1 таблетка, вкрита 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. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з ЦД або з порушенням функції нирок. Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту, збільшення рівнів ліпідів крові, гіпомаліємія, гіперурикемія; 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. РП № UA/8318/01/02 і UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна. ДІФОРС (DIFORS). Діючі речовини: амлодіпін/валсартан; 1 таблетка містить амлодіпін 5 та 10 мг та валсартан 80 та 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції печінки, білярний цироз печінки або холестази. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] < 30 мл/хв/1,73 м²). Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із ЦД або порушенням функції нирок. Вагітні або жінки, які планують завагітніти. 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, припливи, астения, 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. РП № UA/12365/01/01, UA/12365/01/02, UA/12365/01/03. Виробник. ТОВ «Фарма Старт». Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах медичної тематики.

Рання лабораторна діагностика і моніторинг перебігу серцевої недостатності: зміна сучасних підходів — запорука ефективного лікування і покращення прогнозу

Суттєві нові можливості у лікуванні серцевої недостатності (СН) — це, насамперед, правильна і швидка їх реалізація, яку відмінно розуміють світові фахівці. Це призвело до майже одночасної появи нових рекомендацій щодо хронічної СН (ХСН) по обидва боки океану (ESC, 2021; АСС/АНА, 2022). У згаданих настановах відображено нове визначення СН, запропоновано нову класифікацію та алгоритми ранньої діагностики.

Згідно з найновішим універсальним світовим визначенням СН є комплексним клінічним синдромом зі симптомами та ознаками, що є наслідками будь-яких структурних або функціональних порушень тиску наповнення шлуночків або викиду крові як упродовж навантаження, так і у стані спокою. У зв'язку з можливостями раннього лікування задля запобігання розвитку, прогресуванню СН, а також покращення виживання і якості життя пацієнтів із уже наявною СН, запропоновано виділяти і діагностувати її ранні стадії: стадію А, або стадію ризику розвитку СН, та стадію В перед-СН. Водночас симптоматичний перебіг СН розглядають як стадії С і D, що означає важку прогресуючу і термінальну СН. З погляду ранньої діагностики особливої уваги потребують стадії А і В, оскільки на цих етапах неможливо обійтися без додаткових методів дослідження. Стадія А — це **безсимптомні** хворі, які мають структурні захворювання серця (АГ, атеросклеротичні ССЗ, діабет, метаболічний синдром, ожиріння, кардіоміопатії в родині). Ще однією групою хворих, яка невпинно зростає, є більшість пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які зазнали кардіотоксичного впливу базисної терапії. Стадія В — перед-СН: також хворі без наявних симптомів зі структурними захворюваннями серця, але вже зі зниженими фракцією викиду (ФВ), локальним і глобальним стрейном (GLS), гіпертрофією шлуночків, підвищеним тиском наповнення за інвазивними вимірами або даними доплерівської ехокардіографії, які вказують на підвищення тиску наповнення. Іншою групою пацієнтів із перед-СН є **безсимптомні** хворі з позитивними біомаркерами ушкодження міокарда і, особливо, розтягнення камер

серця та підвищеного тиску в них. Це пацієнти з підвищеними рівнями натрійуретичних пептидів (НУП), як-от MR-proANP (Midregional pro-atrial natriuretic peptide), BNP (Brain natriuretic peptide), NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide). Також у межах цієї групи розглядають хворих із тривалим підвищенням рівня тропонінів без наявних інших патологій (гострий коронарний синдром (ГКС), міокардит, хронічна хвороба нирок (ХХН), тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). У разі розгляду цих новітніх визначень слід зазначити, що для лікаря-практика відразу постає декілька питань щодо покращення виявлення та ведення таких хворих: наскільки поширеними є ранні стадії СН і який алгоритм ранньої діагностики є найкращим — визначення рівня НУП чи поглиблене функціональне дослідження?

За американськими даними 2022 року (CDC — Centers for Disease Control and Prevention) 115 млн хворих мають АГ, 100 млн — ожиріння, 26 млн — діабет та 125 млн хворі на атеросклеротичні ССЗ, тобто вважаються такими, що мають ризик розвитку СН — стадію А. Після пандемії COVID-19 зросли можливості детекції ушкодження міокарда та посилилася увага щодо кардіотоксичності медикаментів поряд із виявленням запалення. Ці дані є підставою вважати, що сьогодні ми маємо також і збільшення кількості хворих зі стадією В — перед-СН. Із 2012 року в США зростає і вік-залежна смертність від СН; загальна смертність від СН підвищилася від 27 5000 — 2009-го до 310000 — 2014-го.

Не меншим тягарем для суспільства є госпіталізації з приводу СН. Їхня кількість 2017 року становила 1,2 млн серед 924 тис. пацієнтів із СН, що становить 26% зростання. Щодо

виникнення окремих типів СН, у США спостерігаються різномірні тенденції: знижується частка хворих із СН зі зниженою ФВ (СНзНФВ) та зростає кількість хворих на СН зі збереженою ФВ (СНзБФВ), що потребує саме правильної ранньої лабораторної діагностики СН.

За даними європейських рекомендацій 2021 року, захворюваність на СН у Європі становить 5/1000 пацієнто-років для дорослих, а поширеність дорівнює 1,2%; у хворих < 55 років біля 1%, а > 70 років — навіть до > 10%. Але це стосується тільки випадків клінічно маніфестної СН.

Щодо клінічних фенотипів СН, то, за даними ESC Long-Term Registry амбулаторних пацієнтів (2021), СНзНФВ сягає 60%, 24% страждають на СН із помірно зниженою ФВ (СНпзНФВ) і 16% мають СНзБФВ. Понад 50% належать до жіночої статі.

Тож можна зробити висновок, що ранні стадії СН є дуже поширеними, що потребує ранньої діагностики майже у кожного серцево-судинного хворого на прийомі; перевага надається саме лабораторній діагностиці, оскільки вона охоплює всі фенотипи СН, незалежно від ФВ за ехокардіографічними (ЕхоКГ) даними; необхідність сучасної та детальної ЕхоКГ на апараті експертного класу з відповідно досвідченим фахівцем для виявлення саме ранніх стадій загалом зрівнює, а можливо, і робить його вартіснішим, ніж швидке кількісне визначення лабораторних маркерів СН — НУП. І в цьому наш сьогоденний алгоритм ранньої діагностики СН повністю наближається до всіх сучасних світових рекомендацій. А вони свідчать, із найбільшою доказовістю 1-А, що першим і найважливішим і високоспецифічним тестом для діагностики СН або її виключення після клінічного обстеження



О.А. Коваль

хворого є саме визначення рівня НУП, а вже потім проведення ехокардіографії.

А чи має значення визначення рівня НУП у хворих із стадіями С і D серцевої недостатності? Безперечно — так.

Ось декілька основних клінічних сценаріїв доцільності визначення НУП:

- уперше діагностовано СН, без попередніх даних анамнезу — задля підтвердження правильності діагнозу;
- покращення або збереження / прогресування симптомів СН у хворого, який лікується, визначення НУП у динаміці задля оцінювання ефективності терапії, що застосовується, подальшого титрування дозового режиму, достатньої кількості класів препаратів, необхідності встановлення додаткової терапії, зокрема встановлення відповідних пристроїв, або трансплантації серця.

Аналогічні клінічні сценарії наявні і в діагностиці та лікуванні гострої / гострої декомпенсованої серцевої недостатності, водночас також важливе динамічне визначення НУП — як під час встановлення діагнозу, так і виписки.

Отже, визначення рівня НУП є однаковою мірою обґрунтованим для пацієнта з підозрою на СН / наявною СН усіх форм, стадій і причин виникнення, як визначення рівня глюкози / глікованого Нb для діабету і холестерину ліпопротеїдів низької щільності для атеросклерозу. Але на відміну від цих захворювань, найважливіший показник рівня НУП у пацієнтів із СН сьогодні визначається рідко, а у великій частині хворих із багаторічною СН ніколи не контролювався.

Яке патогенетичне значення НУП, чому їх визначення є вкрай важливим при СН, який саме НУП треба визначати?

Існує ціла група НУП, серед яких найвивченішими і такими, що найчастіше використовують у клінічній практиці, є: BNP, NT-proBNP та MR-proANP. Серцева недостатність призводить до погіршення пружно-еластичних властивостей серцевого м'яза, внаслідок чого він не в змозі ефективно

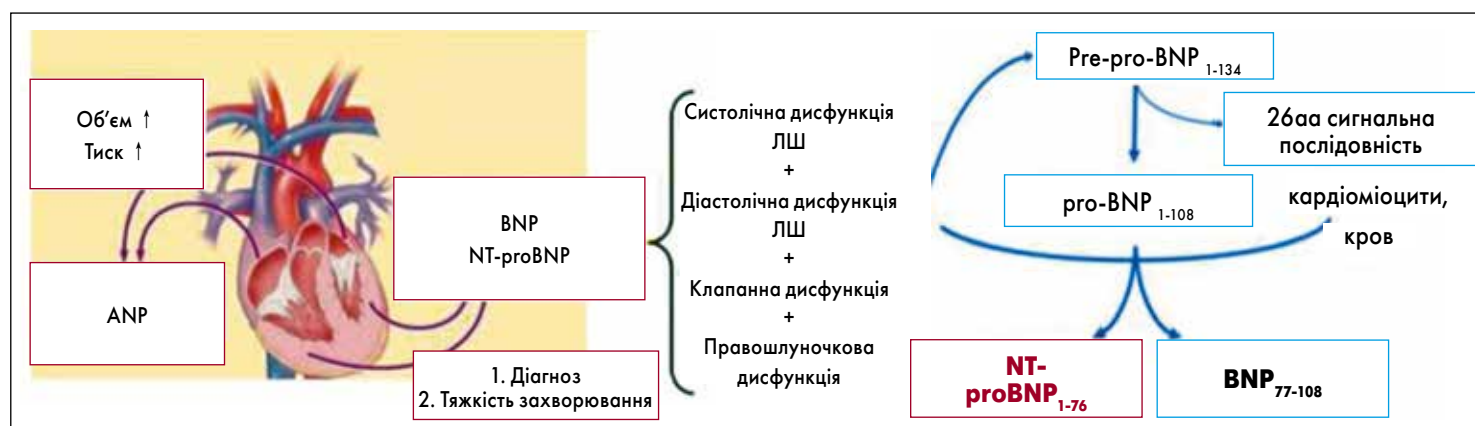


Рис. НУП як інтегральне лабораторне відображення гемодинамічних змін при СН

Примітка: ANP-передсердний НУП; BNP- мозковий натрійуретичний пептид; NT-proBNP- NT-кінцевий фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду. Адаптовано за С. Mueller et al, 2019.

опиратися внутрішньому тиску крові і тим паче забезпечувати її ефективний викид. Своєю чергою, починає зростати кінцево-діастолічний тиск у камерах серця, вони розтягуються. Відразу починається збільшення синтезу попередників НУП у міокарді передсердь і шлуночків, причому BNP та NT-proBNP синтезуються виключно в тканинах серця. Через зв'язування із численними НУП рецепторами, НУП посилюють натрійурез, діурез і вазодилатацію, покращують розслаблення міокарда та зменшують фіброз. Отже, концентрація НУП є віддзеркаленням ранньої чутливої та специфічної регуляторної відповіді організму кількісним маркером наявності і важкості гемодинамічного стресу і СН. Їхня концентрація відповідає ступеню зростання кінцево-діастолічного тиску, внутрішньосерцевих тисків наповнення порожнини серця, які є домінантними тригерами розвитку СН (рисунк).

НУП не є тільки маркером порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Значущий підйом їх концентрації зумовлюють і порушення діастолічної функції, функцій правого шлуночка (ПШ), клапанні порушення, підвищення АТ у легеневій артерії та виникнення аритмій, насамперед миготливої.

Повертаючись до питання, який НУП потрібно визначати, слід надати перевагу NT-proBNP через декілька причин. Порівняно з BNP NT-proBNP має більшу концентрацію завдяки тривалішому напівжиттю в плазмі (до 120 хв проти 20 хв), тому рівень його детекції ширший і розрізнявальна здатність визначення краща. Саме тому більша діагностична чутливість у важливих випадках ранньої діагностики стадій А і В СН. Важливі й технічні деталі визначення, що дають змогу отримати достовірні результати: рівень NT-proBNP зберігається у пробі стабільним протягом 3-х діб (BNP — 4 години), що дає змогу сімейному лікарю транспортувати зі свого офісу декілька проб до лабораторії, а не обов'язково

скеровувати кожного хворого тільки до лабораторії для взяття аналізу. Оскільки, на відміну від BNP, NT-proBNP не має фізіологічної активності, BNP упродовж лікування часто підвищується, що не відображає реальної позитивної дії терапії, тому визначення NT-proBNP є основою для моніторингу ефективності терапії, наприклад, як це доведено під час лікування сакубітрілом / валсартаном (рівень BNP підвищується, а рівень NT-proBNP невпинно знижується за ефективного лікування).

Який діагностичний тест вибрати, оскільки в Україні їх існує декілька?

Найбільш дослідженим і популярним є чутливе, з великою відтворюваністю результатів, визначення рівня NT-proBNP у сироватці / плазмі за допомогою Elecsys NT-proBNP II, який пропонує переважна більшість акредитованих лабораторій України. Висока чутливість (< 10 пг/мл) і дуже широкий діапазон визначення (до >35 000 пг/мл, а за потреби розведення проби 1:2 навіть до 70 000 пг/мл), низька варіабельність результатів надають лікарю об'єктивні можливості від точної ранньої діагностики СН до моніторингу вкрай тяжких випадків для своєчасного використання

механічної циркуляторної підтримки / трансплантації серця. Моніторинг кожного пацієнта має здійснюватися за допомогою одного і того самого діагностичного тесту, оскільки різні тест-системи можуть бути різними за чутливістю і давати інший результат.

Які рівні NT-proBNP слід вважати як діагностичні?

В окремому консенсусному документі ESC (2019), який присвячений саме значущості визначення НУП, наведено дані щодо індивідуалізації оцінювання для виключення хибних діагностичних і прогностичних висновків (таблиця).

Але ці дані не враховують стать хворих (у жінок назагал дещо вищі рівні), а також вплив різних коморбідностей. Що означає поняття «сіра зона»? Ця категорія пацієнтів потребує додаткового обстеження та уваги лікаря. У разі, коли визначено діагноз — помірна СН або СНзбФВ, лікар має розглянути інші причини підвищення рівня НУП. У пацієнтів із гострою задишкою «сіра зона» спостерігається у 20% хворих, і 50% із них матимуть гостру СН.

Серед інших причин — некардіальна патологія, що призводить до міокардіального стресу: легенева гіпертензія,

дисфункція правого шлуночка при ТЕЛА, пневмонія, cor pulmonale.

Показники «сірої зони» тісно корелюють із наявною СН із клінічними симптомами (анамнез СН, використання діуретиків, фізикальні ознаки конгестії). Наявність ожиріння, метаболічний синдром зменшують діагностичний поріг рівня NT-proBNP приблизно на 50%, і навпаки, наявність ХХН зі швидкістю клубочкової фільтрації < 60 мл/хв, фібриляції / тріпотіння передсердь збільшує діагностичний поріг, але більшою мірою це справедливо для хворих із СНзбФВ, оскільки у пацієнтів із СНзбФВ дані лишаються дуже обмеженими (Werhahn et al., 2021).

Висновки

Визначення рівня NT-proBNP є єдиним простим універсальним індикатором наявності СН, незалежно від її тяжкості та клінічного фенотипу і має проводитися кожному СС хворому, пацієнту з онкологічним захворюванням на базисній терапії. У разі виявлення СН потрібне його динамічне визначення для оцінювання ефективності терапії, прогнозу хворого і ризику госпіталізації, дуже бажано без зміни типу тест-системи.

Література

1. McDonagh T, Metra M. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42. P. 3599–3726 DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Heldenrich P., Bozkurt B. et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2022. Vol.79, № 17. P. e263—e421.
3. Daniels L.B., Meisel A.S. Natriuretic peptides. State-of-art-paper. *JACC*. 2007. Vol. 50. P. 2357–68. DOI:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
4. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart failure Association of European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Failure*. 2019. Vol. 21. P. 715–731.
5. Werhahn S., Becker C., Mende M et al. NT-proBNP as a marker for atrial fibrillation and heart failure in four observational outpatient trials/ *Eur J Heart Failure*. 2022. Vol. 9, № 1. P. 100–109. DOI: 10.1002/ehf2.13703.



ДАЙДЖЕСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Всесвітня федерація серця настійно заперечує будь-яку користь алкоголю для здоров'я

Наукові дані, наведені у новому аналітичному звіті Всесвітньої федерації серця (WHF), не підтверджують поширену думку про те, що вживання алкоголю в малих та помірних кількостях корисне для роботи серцево-судинної системи. Зокрема, організація наголошує, що будь-який рівень приймання алкоголю може призвести до погіршення здоров'я. Так, за останні кілька десятиліть поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) майже подвоїлася, та алкоголь відіграв не останню роль у цьому процесі.

Висновки WHF наслідують нещодавній звіт на основі даних Глобального дослідження тяжкості хвороб, травм та факторів ризику, відповідно до яких не існує безпечного рівня споживання алкоголю. Було показано, що навіть невелика кількість спиртних напоїв підвищує ризик ССЗ, як-то ішемічна хвороба серця, інсульт, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія, аневризми та фібриляція передсердь.

Як заявила у пресрелізі **Моніка Арора**, членкиня комітету із захисту інтересів WHF, уявлення про алкоголь як необхідний атрибут яскравого суспільного життя відвернуло увагу від шкоди його приймання. А ось часті та широко розрекламовані заяви про те, що помірне вживання спиртних напоїв, наприклад, склянка червоного вина на день, може забезпечити захист від ССЗ, у кращому разі є дезінформацією, а у гіршому — спробою алкогольної промисловості ввести громадськість в оману щодо безпеки свого продукту.

За матеріалами www.medscape.com

Психічні розлади пов'язані з підвищеним ризиком смерті від серцево-судинних захворювань та цукрового діабету

Згідно з результатами нового дослідження, серед пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями ризик смерті зростає більш ніж удвічі, якщо вони мають супутню психіатричну патологію.

Неінфекційні хвороби, як-от цукровий діабет і серцево-судинне захворювання, є глобальною проблемою охорони здоров'я, на яку щороку припадає понад 40 млн смертей. Вчені використали національні реєстри Швеції, щоб проаналізувати дані понад 1 млн пацієнтів, народжених упродовж 1932–1995 рр., які мали діагноз хронічних захворювань легень, серцево-судинної патології та цукрового діабету. Понад чверть осіб, які брали участь у дослідженні, протягом життя мали будь-який супутній психічний розлад.

Протягом п'ятих років після встановлення діагнозу неінфекційного захворювання 7% суб'єктів, включених у дослідження, померли від будь-якої причини, а 0,3% вкоротили собі віку. Ці ризики були більш ніж удвічі підвищеними у пацієнтів із супутніми психічними патологіями порівняно з тими, хто не мав такої коморбідності.

Супутні психічні розлади були пов'язані із вищою смертністю серед хворих за будь-яких причин (15,4–21,1%) порівняно із тими, хто не мав подібних станів (5,5–9,1%). Внаслідок зіставлення кожного пацієнта із братом або сестрою без психіатричної патології для врахування сімейних факторів ризику було виявлено стійку кореляцію коморбідних психічних захворювань із підвищеним рівнем передчасної смерті та самогубств.

Автори зазначають, що поліпшення оцінки, лікування та спостереження за особами з коморбідними психічними розладами може знизити ризик летальних випадків у пацієнтів із хронічними неінфекційними захворюваннями.

За матеріалами www.sciencedaily.com

АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ПІД КОНТРОЛЕМ!

1 крок

Телпрес/Телпрес Плюс

телмісартан 40 мг, 80 мг

- Надійний контроль АТ протягом доби¹
- Сприятливий вплив на вуглеводний та ліпідний обміни²
- Ефективна нефропротекція³

2 крок

Моксонідин Ксантис

моксонідин 0,4мг, 0,2 мг

- Додаткове зниження АТ при недостатньому контролі⁵
- Нормалізація порушень симпатичної нервової системи⁴
- Органопротективна дія⁶



1. За даними A. M. Sharma et al. (SMOOTH, 2007). 2. Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006; 60,3:315-320. 3. J. Mann et al. Effect of Telmisartan on Renal Outcomes. // Ann Intern Med. 2009; 151:1-10. 4. Abellan J. et al. Kidney International, 2005; 67 (Suppl. 93): S20-S24. 5. Адаптовано з Chugh A.R. ChronoPhysiology and Therapy 2011:1 17-31,2009; 53(3): 466-472. 6. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther.- Vol. 12 (5). - P. 463-467. *Targeting effective blood pressure control with angiotensin receptor blockers. // Int J Clin Pract 2006;60,3:315-320.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТЕЛПРЕС/ТЕЛПРЕС ПЛЮС

Склад: діюча речовина: telmisartan; 1 таблетка містить телмісартану 40 мг, або 80 мг. Чи з ГХТ 12,5 або 25 мг. **Показання.** Гіпертензія. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів з вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі); цукровим діабетом II типу із діагностованим ураженням органів-мішеней. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини препарату; обструктивні захворювання жовчних протоків; тяжкі порушення функцій печінки. **Спосіб застосування та дози.** Лікування есенціальної гіпертензії. Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. **Побічні реакції.** Загальна частота проявів побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході досліджень при прийомі телмісартану зазвичай була порівнянна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Пацієнти літнього віку. Немає потреби в корекції дози для пацієнтів літнього віку. **Спосіб застосування.** Телпрес приймають 1 раз на добу, за рецептом. **Виробник.** ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Авда. Міралкамно, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія. Телпрес Р.П. № UA/16893/01/02; № UA/15893/01/03/ Наказ МОЗ України №373 від 06.04.2017. Телпрес Плюс Р.П. № UA15949/01/01,03. Наказ МОЗ України № 478 від 28.04.017.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу МОКСОНІДИН

Склад: діюча речовина: моксонідин; 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг, або 0,4 мг. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Синдром слабкості синусового вузла. Брадикардія (у спокої — нижче 50 уд./хв). АВ-блокада II та III ступеня. **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. Максимальні дози: разова — 0,4 мг; добова — 0,6 мг (застосовується за 2 прийоми). **Виробник.** Санека Фармасьютікалз АТ. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Нітранська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка. Р.П. № UA17580/01/01, 03. Наказ МОЗ України від 16.08.19.

ТОВ «КСАНТІС ФАРМА»

01054, м. Київ, вул. Дмитрівська, буд. 18/24.

Тел.: +38 (044) 277-62-07

 **xantis**
pharma

Ю.В. Зінченко, д.мед.н., провідний науковий співробітник, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ
Т.В. Міхалева, к.мед.н., наукова співробітниця, ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Особливі можливості моксонідину в лікуванні артеріальної гіпертензії

У матеріалі наведено дані щодо антигіпертензивної ефективності агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину, можливості його застосування як засобу монотерапії та комбінованого медикаментозного лікування артеріальної гіпертензії. Розглянуто механізми антигіпертензивної дії препарату, його вплив на вуглеводний обмін, чутливість тканин до інсуліну. Моксонідин має органопротективну дію, а завдяки своїй здатності знижувати інсулінорезистентність, рекомендований для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із метаболічним синдромом, цукровим діабетом, ожирінням та в різних вікових групах. Препарат може успішно та ефективно використовуватися як при тривалому профілактичному лікуванні АГ, так і для усунення гіпертензивних кризів.

За даними епідеміологічних досліджень, поширеність АГ серед дорослого населення в розвинених країнах світу коливається від 20 до 40% і збільшується з віком. Підвищений артеріальний тиск (АТ) виявляється у понад 50% чоловіків та жінок віком старше 60 років. Актуальність проблеми посилюється зі зростанням процесів урбанізації суспільства, що є передумовою розвитку чинників ризику, як-от стрес, гіподинамія, ожиріння, шкідливі звички і погіршення екології. Як відомо, АГ є одним із головних чинників ризику розвитку мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інших серцево-судинних захворювань (ССЗ) [21].

Важливим завданням сучасного лікаря є забезпечення ефективного та безпечного лікування ССЗ, із дотриманням сучасних стандартів і рекомендацій, зважаючи на індивідуальні особливості пацієнта та персоналізований підхід [34].

Так, за останніми національними рекомендаціями та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC), основна мета лікування АГ — максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і в такий спосіб — серцево-судинної смерті [21, 34].

Для реалізації поставленої мети необхідно досягнути цільового рівня АТ, знизити виразність наявних у пацієнта модифікованих чинників ризику або усунути їх (куріння, дисліпідемія, ожиріння та ін.), домогтися регресу виявленого ураження органів-мішеней і, нарешті, ефективно лікувати супутні захворювання, насамперед ІХС та цукровий діабет (ЦД). Наявність ІХС і ЦД 2-го типу у хворих на АГ означає високий або дуже високий серцево-судинний ризик. Тому антигіпертензивна терапія (АГТ), що обирається для таких пацієнтів, щонайменше, не має погіршувати перебіг супутніх захворювань.

Вибір лікарського засобу залежить від багатьох чинників, зокрема віку, статі та наявності супутніх хвороб. Сьогодні для лікування АГ рекомендовано п'ять основних класів АГП:

1. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).
2. Блокатори рецепторів ангіотензину АТ1 (БРА).
3. Антагоністи кальцію (АК).
4. Бета-адреноблокатори (БАБ).
5. Діуретики.

Як додаткові класи для комбінованої АГТ можливо застосовувати альфа-адреноблокатори, агоністи імідазолінових І1-рецепторів із центральним механізмом дії та прямі інгібітори реніну [8, 12].

Раніше зазначали збільшення ризику розвитку інфаркту міокарда (для препаратів раувольфії), а також критичне погіршення периферичного кровообігу у хворих на ЦД із макроангіопатіями у відповідь на застосування неселективних БАБ. Крім того, деякі АГП, які ефективно знижують АТ, можуть чинити несприятливий вплив на вуглеводний і ліпідний обміни (неселективні БАБ, тіазидні діуретики).

Оскільки у патогенезі АГ важливу роль відіграє активація симпатичної нервової системи, для її лікування доцільно призначати препарати, які здатні знижувати симпатичну активність, — насамперед БАБ. Проте у частини пацієнтів таке призначення неможливе через наявність абсолютних або відносних протипоказань. У цій ситуації слід використовувати препарати центральної дії другого покоління, як-от селективні агоністи І1-імідазолінових рецепторів — моксонідин [2].

Механізм дії

Моксонідин є агоністом імідазолінових рецепторів. Зокрема, є три типи імідазолінових рецепторів [12, 13, 15]. Імідазолінові рецептори І-го типу локалізуються у центральній нервовій системі (у ядрах ретикулярної формації, ростральний вентролатеральний ділянки довгастого мозку). Їхня активація призводить до зниження активності симпатoadреналової системи, рівня норадреналіну та, отже, — рівня АТ, — завдяки зниженню периферичного судинного опору при одночасному зменшенні частоти серцевих скорочень. Локалізуються імідазолінові рецептори 2-го типу в симпатичних нервових закінченнях (регулюють вивільнення норадреналіну й адреналіну) та нирках (за їхньої стимуляції знижується рівень реніну плазми, забезпечується помірний натрійуретичний ефект). Імідазолінові рецептори 3-го типу виявлено в підшлунковій залозі (регулюють секрецію інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса).

Антигіпертензивна дія моксонідину також може підвищувати рівень передсердного натрійуретичного пептиду [8].

Фармакокінетика

При прийманні всередину 90% моксонідину абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація досягається через 60 хв [31]. Період напіввиведення моксонідину та його метаболітів становить 2,5 та 5 годин відповідно. Антигіпертензивна дія при цьому триває впродовж доби завдяки міцному зв'язуванню з І1-імідазоліновими рецепторами у довгастому мозку. Моксонідин екскретується переважно із сечею (упродовж 24 годин виводиться понад 90% препарату) шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції, і не кумулюється при тривалому застосуванні, зокрема в осіб із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості.

У пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менш ніж 10 мл/хв) концентрація моксонідину в плазмі може бути у кілька разів вищою порівняно з хворими з функцією нирок, що відповідає нормі.

Застосування у клінічній практиці

Антигіпертензивна дія після приймання 0,2–0,4 мг препарату починається через 30 хв, досягаючи максимуму через 2–5 годин і триває до 24 годин. Моксонідин не призводить до надмірного зниження АТ у нічний час, водночас ефективно попереджає підвищення АТ у ранні ранкові години.

У разі лікування моксонідином спостерігається зниження систолічного АТ на 20–30 мм рт. ст., діастолічного — на 10–20 мм рт. ст. Найбільший антигіпертензивний ефект досягається через 3 тижні терапії, його «вислизання» не фіксується [30]. На відміну від препаратів центральної дії першого покоління (зокрема клонідину), за припинення приймання моксонідину не відбувається синдрому відміни у вигляді «рикошетної» гіпертензії — АТ поступово повертається до початкового рівня [26].

Антигіпертензивна ефективність моксонідину є зіставною з такою у діуретиків, БАБ, АК та ІАПФ [17, 18, 20, 24, 35]. Відношення залишкового зниження АТ до максимального у моксонідину становить 70% [18]. Це дуже важливий показник, що свідчить про тривалість антигіпертензивного ефекту, а отже, і про можливість призначення препарату раз на добу.

W. Schwarz et al. продемонстрували, що терапія моксонідином у дозуванні 0,2 мг на добу в пацієнтів з АГ І і ІІ ступенів сприяє нормалізації АТ у 62% випадків. Ще у 36% хворих нормалізація АТ була досягнута зі збільшенням дози до 0,4 мг на добу. Максимальне зниження АТ фіксували на 3-му тижні терапії, досягнутий ефект зберігався впродовж року спостереження [30].

У пацієнтів літнього віку з АГ моксонідин призводить до м'якого, поступового зниження АТ, при цьому препарат добре толерується [22]. Важливо зазначити, що суттєвих відмінностей щодо ефективності та частоти побічних реакцій терапії у пацієнтів літнього віку і серед осіб більш молодого віку не встановлено.

Моксонідин також можливо застосовувати у складі комбінованої АГТ. У дослідженні TOPIC, проведеному у Великій Британії, вивчали ефективність моксонідину як засобу монотерапії, так й у складі комбінованої терапії у 566 пацієнтів з АГ [33]. Так, за монотерапії моксонідином у дозуванні 0,2–0,4 мг на добу контролю АТ досягли 52% пацієнтів. При комбінованій терапії з гідрохлортіазидом (25 мг на добу), амлодипіном (5 мг на добу) або еналаприлом найефективнішим виявилось поєднання з другим препаратом.

J. Abellan et al. призначали моксонідин у дозі 0,4 мг 112 пацієнтам з АГ та ожирінням, у яких попередня АГТ була неефективною. Через 6 місяців встановлено зниження систолічного АТ в середньому на 23 мм рт. ст., діастолічного — на 12,9 мм рт. ст. Крім того, 63% учасників дослідження досягли цільового рівня систолічного АТ, а 86% — діастолічного АТ [7].

Застосування при неускладнених гіпертензивних кризах

Оскільки при призначенні моксонідину при АГ вищий початковий рівень АТ асоціюється з виразнішим його зниженням, активно вивчали можливість застосування препарату для усунення гіпертензивних кризів [1, 3]. За сублінгвального застосування моксонідину в дозі 0,4 мг значне зниження АТ спостерігали у 90% пацієнтів [3]. Істотне зниження систолічного та діастолічного АТ після одноразового приймання моксонідину фіксували



Ю.В. Зінченко

через 20 хв досягало максимуму через 1,5 год. За результатами дослідження AVES, моксонідин за одноразового приймання в дозуванні 0,4 мг значуще знижує рівень АТ через 30 хв [5].

Важливо, що після приймання моксонідину АТ поступово знижується (не більш ніж на 25% за початковий рівень), що є обов'язковою умовою безпечного лікування неускладнених гіпертензивних кризів. При цьому цей ефект зберігається впродовж 12 год (на відміну від каптоприлу, тривалість дії якого не перевищує 6 год) [17, 32].

Органопротективна дія

Моксонідин може сприяти регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Цей ефект встановлено при лікуванні хворих на АГ моксонідином упродовж 6 місяців, водночас фракція викиду суттєво не змінилася [14]. Зменшення гіпертрофії лівого шлуночка підтверджують результати експериментальних досліджень. Як зазначають дослідники, механізм впливу моксонідину на міокард може бути пояснений активацією імідазолінових рецепторів, що локалізуються в серці, регуляцією процесів апоптозу та стабілізацією ДНК [23].

У групі пацієнтів з есенціальною АГ та мікроальбумінурією (n = 56) вивчали ефективність монотерапії моксонідином. Пацієнти отримували препарат у дозуванні 0,3–0,4 мг на добу впродовж 6 місяців. Моксонідин сприяв значущому зниженню АТ, зменшенню альбумінурії, концентрації тромбомодуліну в плазмі крові та інгібітора активатора плазміногену. Динаміку рівнів цих маркерів автори дослідження пов'язували з нормалізацією стану ендотелію на тлі лікування [16].

Клінічну та фармакоеконічну ефективність моксонідину і нітрендипіну порівнювали у проспективному рандомізованому дослідженні. У ньому брали участь хворі на АГ, які страждали на хронічну ниркову недостатність. За 3 роки спостереження у пацієнтів, які отримували нітрендипін, термінальна хронічна ниркова недостатність розвинулася у 38% випадків, а серед тих, хто приймав моксонідин — у 7%. Загальна вартість лікування моксонідином виявилася вчетверо нижчою за таку при лікуванні нітрендипіном [19].

Ренопротективні властивості моксонідину підтверджують результати дослідження J. Radermacher et al. [25]. Серед пацієнтів, яким виконали алотрансплантацію нирки (n = 601), терапія моксонідином призводила до зниження ризику недостатності алотрансплантату на 70%.

Установлено, що застосування моксонідину також може знизити частоту та тривалість пароксизмів фібриляції передсердь. Зокрема, 56 пацієнтів з пароксизмальною фібриляцією передсердь отримували моксонідин або плацебо впродовж 6 тижнів (використовували перехресний дизайн) під контролем 48-годинного моніторингу електрокардіограми. На тлі лікування моксонідином виявлено значуще зниження діастолічного АТ та зменшення середньої тривалості епізодів фібриляції передсердь за добу з 28 до 16 хв. Автори припустили, що антиаритмічний ефект моксонідину пов'язаний з його впливом на симпатичну активність [10].

Метаболічні ефекти

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія — провідні ланки патогенезу метаболічного синдрому. Здатність моксонідину чинити вплив на чутливість тканин до інсуліну вивчали у кількох дослідженнях [27]. Так, G. Derosa et al. порівнювали ефективність моксонідину як засобу монотерапії та в комбінації з ірбесартаном у 99 хворих на АГ та ЦД. Упродовж трьох місяців усі пацієнти отримували моксонідин (0,2 мг), потім одним із них дозу

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

препарату подвоїли, іншим — додали ірбесартан (150 мг на добу). В обох групах зафіксовано значуще зниження АТ, однак лише в осіб, які приймали моксонідин у дозуванні 0,4 мг на добу, встановлено зниження рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну, поліпшення індексу чутливості до інсуліну, а також достовірне підвищення рівня холестеролу ліпопротеїнів високої густини [11].

Моксонідин модулює всі три типи імідазолінових рецепторів, і, відповідно, чинить комплексний вплив на рівень АТ і метаболічний профіль.

Вплив моксонідину на метаболічний статус продемонстровано у дослідженні ALMAZ. Описано, що чутливість тканин до інсуліну підвищувалася однаково при призначенні як моксонідину, так і метформіну [6, 9]. Терапія моксонідином супроводжувалася поліпшенням параметрів вуглеводного та ліпідного обмінів, зниженням рівня лептину, поліпшенням функції ендотелію та зменшенням маси тіла.

Ефективність та безпечність моксонідину у пацієнтів з АГ та метаболічним синдромом оцінено у великому багаточентровому міжнародному дослідженні MERSY.

Майже у половини учасників дослідження після додавання до терапії моксонідину спостерігалось досягнення цільового рівня АТ, причому ефективність АГТ була вищою у жінок зі збереженою менструальною функцією, ніж серед осіб жіночої статі у постменопаузі (цільовий рівень АТ досягнуто у 73 і 41% випадків відповідно). У всіх пацієнтів фіксували значуще поліпшення показників, що характеризують вуглеводний і ліпідний обмін. Особливо вражаючим виявилось зниження рівня тригліцеридів — на 24% [4].

Вплив моксонідину на інсулінорезистентність пов'язують із його ефектами щодо симпатичної активності, що супроводжується зниженням гідролізу жирів, вмісту жирних кислот, частки інсулінорезистентних (тип ІІВ) волокон у скелетних м'язах, прискоренням метаболізму глюкози у тканинах. Саме підвищенням чутливості тканин до інсуліну можна пояснити значуще зниження маси тіла у пацієнтів із метаболічним синдромом, які брали участь як у дослідженні MERSY, так і в ALMAZ.

Застосування моксонідину сприяє активації ліполізу жирової тканини та зниженню маси тіла. Це продемонстровано у великому відкритому дослідженні CAMUS. 4005 хворих на АГ, які також страждали на ожиріння або метаболічний синдром, отримували моксонідин як засіб монотерапії та у складі комбінованої терапії. Крім гіпотензивного ефекту, моксонідин сприяв значущому зменшенню маси тіла. При цьому рівень її зниження залежав від початкового індексу маси тіла. За 8 тижнів спостереження на тлі терапії моксонідином маса тіла пацієнтів у середньому в групі знизилася на 1,4 кг, тоді як в осіб з ожирінням III ступеня — на 4 кг [29].

Застосування при хронічному обструктивному захворюванні легень

Як зазначають дослідники, моксонідин ефективно знижує АТ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, у яких нерідко виникають проблеми при призначенні БАБ та ІАПФ. Перші погіршують бронхіальну прохідність, другі — провокують кашель і посилюють бронхіальну обструкцію. Так, на тлі терапії моксонідином у 40 пацієнтів, які страждали на АГ та хронічне обструктивне захворювання легень, систолічний та діастолічний АТ знизився на 15,4 і 17,4% відповідно, при цьому більша частина хворих досягла цільового рівня АТ. Окрім того, покращилася гемодинаміка у великому та малому колах кровообігу [2].

Безпечність і толерування препарату

Порівняно з препаратами центральної дії першого покоління (резерпін, клонідин, гуанфацин, альфа-метилдопа), моксонідин має істотно меншу афінність до альфа-2-адренорецепторів у стовбурі мозку, тому при його застосуванні значно рідше виникають такі побічні ефекти, як сухість у роті та седация. До того ж їхня виразність через кілька тижнів зменшується.

Безпечність і толерування моксонідину проаналізовано за результатами 74 клінічних досліджень (370 тис. пацієнто-років). Найчастіші (більш ніж у 2 хворих) побічні ефекти моксонідину — сухість у роті, головний біль та слабкість. Частота інших побічних дій не перевищувала 1%. Зокрема, припинення приймання препарату через виникнення небажаних реакцій траплялося менше ніж у 4% випадків [28].

Клінічний випадок 1

Хвора Г., 80 років, госпіталізована до клініки зі скаргами на задишку при звичайному фізичному навантаженні, що посилілись за останній рік, загальну слабкість, швидко втомлюваність, набряк гомілок, похитування під час ходи, підвищення АТ до 230/120 мм рт.ст.

Діагноз при госпіталізації: ІХС — дифузний кардіосклероз. Постійна форма фібриляції передсердь. EHRA II. CHA₂DS₂-VASc — 4 бали. HAS-BLED — 4 бали. Виразна трикуспідальна недостатність. Гіпертонічна хвороба III стадії, 3-го ступеня, ризик 3. СН II А ст. зі збереженою ФВ ЛШ. Порушення толерантності до вуглеводів. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок. Хронічна хвороба нирок IIIA ст.: піелонефрит, двобічний нефроптоз I ст.

На гіпертонічну хворобу страждає понад 25 років, постійна форма ФП — 5 років.

Анамнез життя: оперативні втручання — екстирпація матки з придатками.

Лабораторні дослідження: Na — 139, K — 4,74, білірубін — 22, креатинін — 96, сечова кислота — 414, АсАт — 22, АлАт — 10, глюкоза — 4,6, глікований гемоглобін — 5,8 (норма до 5,6%), глікемічний профіль — 6,0-7,0-7,5 ммоль/л, клірес креатинину (за Кокрофт-Голтом) — 46.

Упродовж першого тижня госпіталізації реєстрували часті гіпертензивні кризи. Для зниження АТ використовували різні препарати (Каптопрес, ніфедипін та ін.), найефективнішим виявився Моксонідин Ксантіс. Слід зазначити, що дозування 0,4 мг препарату зумовлювало гіпотензію до 100/50 мм рт.ст. Під час стаціонарного лікування вдалося стабілізувати АТ, строго контролювати частоту серцевих скорочень і симптоми серцевої недостатності. Від хірургічного лікування хвора відмовилась. АТ при виписці — 130/80 мм рт.ст.

Для подальшого лікування рекомендовано продовжити приймання: бісопролол (5 мг) вранці; Телпрес (80 мг) вранці натще; Моксонідин Ксантіс (0,2 мг) увечері; торасемід (10 мг) вранці натще (за потреби підвищення дози до 20 мг); спіронолактон (25 мг) вранці; ривароксабан (15 мг) під час вечері.

Зважаючи на наявність органічної кардіальної та супутньої патологій, пацієнтці призначено комбіновану АГТ, що охоплює кілька груп АГП. Пацієнтці необхідний ретельний контроль АТ, частоти шлуночкових скорочень, симптомів серцевої недостатності, а також підтримання належного функціонального стану антикоагуляції, метаболічних та електролітичних показників, оскільки неналежна терапія може посилювати перебіг захворювання. Сартани у комбінації із сечогінними не дозволяють дають змоги в належний спосіб контролювати АТ, а антагоністи кальцію мають побічні ефекти у вигляді набряків нижніх кінцівок, закріпів і почастішання шлуночкового ритму. Щоб стабілізувати та контролювати цільові рівні АТ було достатньо додаткового призначення моксонідину (0,2 мг). Хвора продовжує приймати призначену терапію понад 2 роки.

Клінічний випадок 2

Хворий П., 85 років, звернувся до клініки зі скаргами на головний біль, головокружіння, похитування під час ходи, на задишку під час звичайного фізичного навантаження, набряк гомілок, підвищення АТ до 200/110 мм рт.ст.

Артеріальну гіпертензію зафіксовано понад 30 років тому. Пацієнт приймає еналаприл (10 мг двічі на добу), амлодипін (5 мг на добу).

Під час первинного огляду АТ 180/100 мм рт.ст. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС — 65 за хвилину.

Встановлений діагноз: ІХС — дифузний кардіосклероз. Комбінована аортальна вада з перевагою стенозу. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, ризик 4. СН II А ст.

Призначено лікування бісопролол (5 мг) вранці, еналаприл (20 мг) двічі на добу, торасемід (20 мг) вранці натще, амлодипін (10 мг на добу). Через 2 тижні лікування самопочуття пацієнта значно покращилося, зменшилася задишка. Набряки нижніх кінцівок залишилися до середини гомілки. АТ знизився до середніх показників — 170/80 мм рт.ст. ЧСС — 52-56 за хв. До лікування додано Моксонідин Ксантіс (0,2 мг) двічі на день. За повторного огляду через 2 тижні набряки зберігалися. Середній АТ — 150-160/60-70 мм рт.ст. Набряки розцінено як побічну дію амлодипіну. Препарат відмінений і через тиждень набряки зникли.

Крім того, пацієнту призначено довготривалу терапію: бісопролол (2,5 мг) вранці, торасемід (10 мг) натще, Моксонідин Ксантіс (0,2 мг) вранці та (0,4 мг) ввечері. Через тиждень АТ — 135-140/60-65 мм рт.ст. Хворий продовжував лікування упродовж трьох місяців. Так, за цей час вдалося строго контролювати АТ.

Отже, після неодноразової корекції терапії вдалося досягти цільових рівнів АТ. Слід зазначити, що під час підбору терапії виявлено побічну дію антагоністів кальцію у вигляді набряків нижніх кінцівок. Синусова брадикардія не дала змоги збільшувати дози БАБ, а максимальні дози ІАПФ унеможливили суттєвий вплив на динаміку АТ.

Клінічний випадок 3

Хвора С., 68 років, звернулася до клініки зі скаргами підвищення АТ до 180/110 мм рт.ст. ввечері та у нічні години.

Гіпертензивні кризи виникають без видимої причини, що періодично пацієнтка пов'язує з метеозалежністю, із частотою — від одного разу на 3-4 тижні до щоденних. Регулярність і причину таких станів встановити при додаткових обстеженнях не вдалося. Для зниження АТ вона використовувала різні групи АГП (еналаприл, каптопрес, ніфедипін та ін.), але ефект був недостатнім і, найголовніше, нетривалим.

В анамнезі: АГ — близько 10 років, стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії — 2 роки тому. Регулярно приймає бісопролол (5 мг), телпрес плюс 80/12,5 мг, ацетилсаліцилову кислоту (100 мг), розувастатин (10 мг). На тлі лікування АТ — 120-130/70-80 мм рт.ст.

Діагноз: ІХС — стенокардія напрути II ФК, дифузний кардіосклероз. Стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, ризик 3. СН I ст.

На додаток до наявного лікування призначено Моксонідин Ксантіс (0,2-0,4 мг) при гіпертензивних кризах і регулярно курсами до 1-2 тижнів у разі зміни погоди.

Пацієнтка спостерігає швидке та плавне зниження АТ при застосуванні препарату. Завдяки тривалій дії моксонідину, потреби у прийманні повторної дози препарату не виникало. Також

не зафіксовано випадків значної артеріальної гіпотензії. Застосовує препарат упродовж двох років.

Висновки

Селективний інгібітор ІІ-імідазолінових рецепторів моксонідин може розглядатися як універсальний антигіпертензивний препарат, ефективний як для тривалого лікування АГ, так і для усунення неускладнених гіпертензивних кризів. Моксонідин має органопротективну дію, зручний у застосуванні (раз на добу), добре толерується, зокрема хворими літнього віку. Позитивний вплив моксонідину на вуглеводний і ліпідний обмін робить його препаратом вибору в пацієнтів, які страждають на ЦД та метаболічний синдром. Вказаний препарат можна застосовувати як засіб монотерапії, а також у поєднанні з ІАПФ, БРА, БАБ, АК і діуретиками.

Наш багаторічний досвід застосування препарату дозволяє з упевненістю рекомендувати препарат для ширшого використання у рутинній клінічній практиці, ґрунтуючись на унікальних фармакологічних властивостях моксонідину.

Література

- Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л., Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: лечебно-диагностическая тактика на догоспитальном этапе. *Фарматека*. 2012. № 20.
- Рудык Ю.С. Моксонидин в современном лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия*. 2017. № 3 (44). С. 5-12.
- Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011. № 2. С. 45-51.
- Срождинова Н.З., Тухтаев А.А. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013. № 3 (29). С. 42-50.
- Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (AVES). *Артериальная гипертензия*. 2011. Т. 17. № 4. С. 316-324.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ. *Системные гипертензии*. 2006. Т. 8. № 2. С. 14-17.
- Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney International*. 2005. Vol. 67. № 93. P. S20—S24.
- Cao C., Kang C.W., Kim S.Z., Kim S.H. Augmentation of moxonidine-induced increase in ANP release by atrial hypertrophy. *Am.J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2004. Vol. 287. № 1. P. H150—H156.
- Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin Diabetes Obes. *Metab*. 2006. Vol. 8. № 4. P. 456-465.
- Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients. *Am.J. Cardiol*. 2013. Vol. 112. № 5. P. 684-687.
- Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin. Ther*. 2007. Vol. 29. № 4. P. 602-610.
- Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: an II-imidazoline receptor antagonist. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 2000. Vol. 35. № 7. Suppl. 4. P. S27—S41.
- Farsang C., Kaposi J. Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts). *Brain Res. Bull*. 1999. Vol. 49. № 5. P. 317-331.
- Haczynski J., Spring A., Przewlocka-Kosmala M., Flasiński J. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *J. Clin. Basic Cardiol*. 2001. Vol. 4. № 1. P. 61-65.
- Head G.A., Mayorov D.N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem*. 2006. Vol. 4. № 1. P. 17-32.
- Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1998. Vol. 12. № 5. P. 463-467.
- Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1994. Vol. 24. № 1. P. S29—S33.
- Küppers H.E., Jäger B.A., Luszick J.H. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J. Hypertens*. 1997. Vol. 15. № 1. P. 93-97.
- Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nifedipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007. Vol. 8. ID9.
- Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance. *Fortschr. Med*. 1993. Vol. 111. № 27. P. 429-432.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. P. 1281-357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Martin U., Hill C., O' Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2005. Vol. 30. № 5. P. 433-437.
- Paquette P.A., Duguay D., El-Ayoubi R. et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation. *Br.J. Pharmacol*. 2008. Vol. 153. № 3. P. 459-467.
- Prichard B.N.C., Simmons R., Rooks M.J. et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1992. Vol. 20. P. 45-49.
- Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 349. № 2. P. 115-124.
- Rupp H., Maisch B., Brilla C.G. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc. Drugs Ther*. 1996. Vol. 10. № 1. P. 251-262.
- Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J. et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J. Clin. Basic Cardiol*. 2004. Vol. 7. № 1. P. 19-25.
- Schachter M., Luszick J., Jager B. et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension. *Drug Saf*. 1998. Vol. 19. № 3. P. 191-2.
- Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J. Hum. Hypertens*. 2004. Vol. 18. № 9. P. 669-675.
- Schwarz W., Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive agent. *Fortschr. Med*. 1990. Vol. 108. № 32. P. 616-620.
- Theodor R., Weimann H.J., Weber W., Michaelis K. Absolute bioavailability of moxonidine. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*. 1991. Vol. 16. № 2. P. 153-159.
- Van Onzenoort H.A., Bussink M., Menheere P.P. et al. The effect of sublingual captopril versus intravenous enalaprilat on angiotensin II plasma levels. *Pharm. World Sci*. 2006. Vol. 28. № 3. P. 131-134.
- Waters J., Ashford J., Jager B.A. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial of Physiotsens in Combination) study. *J. Clin. Basic Cardiol*. 1999. Vol. 2. № 2. P. 219-224.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group (2018) ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021-3104.
- Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1992. Vol. 20. P. 42-44.

Серце потребує енергії?



Збалансоване поєднання Калію, Магнію та Коензиму Q10 для підтримки нормального енергетичного обміну серцево-судинної системи

UA-KORA-IMI-092022-039

Не є лікарським засобом. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ дієтичної добавки КОРАМАГ®

Склад: хлорид калію, карбонат магнію, коензим Q10; наповнювач: целюлоза мікрокристалічна; екстракт софори японської (джерело вітаміну Р); антизлежувач: діоксид кремнію; D-альфа-токоферол (вітамін Е); наповнювач: магнію стеарат; оболонка капсули: желатин. 1 капсула містить: хлорид калію – 286 мг, карбонат магнію – 99 мг, коензим Q10 – 10 мг, екстракт софори японської – 22 мг, D-альфа-токоферол (вітамін Е) – 1 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Рекомендації до споживання:** КОРАМАГ® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело калію, магнію, коензиму Q10, вітамінів Р та Е з метою підтримки нормального функціонального стану серцево-судинної системи. Збалансоване поєднання калію і магнію сприяє нормальній роботі нервової системи, підтриманню в нормі кров'яного тиску, тону м'язів та зменшенню втомлюваності. Коензим Q10 підтримує енергетичний метаболізм, сприяє покращенню якості життя в осіб із ускладненнями роботи серцево-судинної системи. Рутин та коензим Q10 мають науково підтверджені антиоксидантні властивості, беруть участь в окисно-відновних процесах, сприяють захисту організму від шкідливого впливу вільних радикалів, зниженню проникності та ламкості капілярів, зміцненню судинної стінки, зменшенню агрегації тромбоцитів. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем! **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів дієтичної добавки, подагра, гіперурикемія, дитячий вік до 18 років, та під час вагітності та лактації. **Категорія відпуску.** Без рецепту.

Найменування та місце знаходження виробника: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, тел.: +38 (044) 281-23-33.

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

 **acino**
Switzerland

Нормалізація вмісту калію в організмі як профілактика серцево-судинних захворювань

Дефіцит життєво важливих мікро- і макроелементів в організмі призводить до дисбалансу фізіологічних процесів із формуванням патологічних станів і захворювань. Важливу роль у цьому відіграє порушення електролітного балансу, зокрема вмісту калію. Результати низки досліджень акцентують увагу на важливості профілактики та корекції дефіциту цього важливого нутрієнту через його потенційну роль у патогенезі таких захворювань, як артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда (ІМ), аритмії, церебральний інсульт тощо.

Регуляція балансу рідини в організмі є ключовою для підтримки стану здоров'я. Однією з умов підтримання цього балансу є зв'язок між загальною кількістю води в організмі та загальною кількістю ефективних розчинених речовин (тонічність). Порушення тонузу належить до основних чинників, які відповідають за зміни об'єму клітин, що може мати критичний вплив на функцію та виживання клітин мозку. Як зазначають дослідники, розчинені речовини, розподілені майже виключно в позаклітинному відділі (зокрема, солі натрію) і у внутрішньоклітинному відділенні (зокрема, солі калію), сприяють підтриманню тонузу (Roumelioti et al., 2019).

Калій (К) відіграє ключову роль у клітинному гомеостазі та бере участь у багатьох фізіологічних процесах. Іони калію (K^+) залучені до формування клітинних потенціалів дії, передачі нервових імпульсів, скорочення кардіоміоцитів, скелетних і неспосмугованих м'язових волокон, регуляції та підтримки функції сечовидільної системи. Власне, калій є основним внутрішньоклітинним катіоном, вміст якого в клітині в нормі становить 150–160 ммоль/л, а в плазмі крові – 3,5–5,5 ммоль/л. До організму він надходить з їжею та абсорбується через шлунково-кишковий тракт (ШКТ), а його надлишок екскретується нирками. Так, добова потреба дорослої людини у К становить 40–100 ммоль/л (Федорова, 2014).

Потенційними причинами розвитку клінічно значущої гіпокаліємії (< 3,6 ммоль/л) є сечогінна терапія, недостатнє надходження калію з їжею, дієта з високим вмістом натрію та гіпомагніємія. Зокрема, порушення рівня К у сироватці крові часто спостерігаються на тлі гострої серцевої недостатності (СН) внаслідок нейрогормональних розладів, наявності хронічних супутніх захворювань (наприклад, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету), а також у зв'язку зі специфічним лікуванням, як-от приймання діуретиків та інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (Urso et al., 2015). У більшості випадків гіпокаліємія має вторинний характер і розвивається на тлі застосування діуретиків (Khow et al., 2014). Своєю чергою, наявність дискаліємії може перешкоджати ефективному лікуванню, а також підвищувати ризик аритмічних ускладнень (Komajda et al., 2016).

Наслідки дефіциту калію в організмі

Зменшення вмісту К у сироватці крові спричинює шлуночкову аритмію внаслідок змін електрофізіологічних характеристик волокон міокарда. Гіпокаліємія, зумовлена тіазидними та петльовими діуретиками, може призвести до раптової серцевої смерті пацієнтів з АГ та застійною СН. Крім того, гіпокаліємія є незалежним чинником ризику летальних шлуночкових аритмій, що виникають на тлі гострого ІМ, і значною мірою призводить до розвитку аритмій, пов'язаних із голодуванням та алкоголізмом (Gettes, 1992).

Власне, СН, частота та поширеність якої постійно зростає, є кінцевим наслідком різноманітних серцевих захворювань і пов'язана з низькою довгостроковою виживаністю, яка оцінюється як 50% на 5-й рік після встановлення діагнозу (Ponikowski et al., 2016).

Калій є важливим елементом у клітинному метаболізмі та збудливості мембран, тому його підтримання в межах терапевтичного діапазону має важливе значення для серцевого ритму (Bielecka-Dabrowa et al., 2012). Дискаліємія (як гіпо-, так і гіперкаліємія) особливо актуальна для пацієнтів із СН, зважаючи на пов'язану нейрогормональну активацію та застосування інгібіторів РААС і діуретиків, які можуть чинити вплив на гомеостаз К та підвищувати ризик аритмій. Традиційно гіпокаліємія вважається небезпечнішою для пацієнтів із СН через пов'язаний ризик фібриляції шлуночків і токсичності дигоксину. Для всебічного оцінювання прогностичного впливу дискаліємії та її моделі в реальних клінічних умовах К. Matsushita et al. (2019) провели перехресний та позовжний аналіз даних 142 087 пацієнтів із нещодавно діагностованою СН.

Зокрема, гіпокаліємію (< 3,5 ммоль/л) на початковому рівні спостерігали у 3,0% популяції, тоді як гіперкаліємію ($\geq 5,5$ ммоль/л) – у 0,9%. Ще 20,4 і 5,7% мали незначну гіпокаліємію (3,5–3,9 ммоль/л) і незначну гіперкаліємію (5,0–5,4 ммоль/л) відповідно. Ключовими чинниками, що корелювали з гіпокаліємією, були расова належність (афроамериканці), високий АТ і використання некалійзберігальних діуретиків, а з гіперкаліємією – зниження функції нирок. Оцінювання вихідних рівнів К підтвердило, що зв'язок зі смертністю можна описати U-подібним графіком: ризик був найнижчим для значень 4,0–4,5 ммоль/л. Стійка (> 50% вимірювань), періодична (1–50% вимірювань) і транзиторна (поодинокі вимірювання) гіпо та гіперкаліємія впродовж року після встановлення діагнозу СН також були пов'язані з підвищенням смертності незалежно від вищезгаданих значень для дискаліємії.

Р. Caravaca Perez et al. (2022) дослідили поширеність дискаліємії (гіпо- або гіперкаліємії) та її динамічні зміни під час госпіталізації пацієнтів із гострою СН, а також її віддалений клінічний вплив після госпіталізації. Було проаналізовано дані 1779 осіб, госпіталізованих із цим діагнозом, яких розділили на три групи відповідно до рівня калію як на момент госпіталізації, так і при виписці: пацієнти з гіпокаліємією (вміст калію < 3,5 мекв/л), із нормокаліємією (вміст калію 3,5–5,0 мекв/л та з гіперкаліємією (вміст калію > 5 мекв/л). Поширеність гіпокаліємії при госпіталізації становила відповідно 8,2%, а при виписці – 6,4%. Серед усіх моделей дискаліємії стійка гіпокаліємія

(відносний ризик [BP] 3,17; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,71–5,88; $p < 0,001$) і транзиторна гіперкаліємія (BP 1,75; 95% ДІ 1,07–2,86; $p = 0,023$) були пов'язані зі зниженням виживаності протягом року.

Вчені дійшли висновку, що в пацієнтів із гострою СН гіперкаліємія є незалежним предиктором вищої внутрішньолікарняної смертності. До того ж стійка гіпокаліємія та транзиторна гіперкаліємія на момент госпіталізації є незалежними предикторами смертності впродовж року. Отримані результати акцентують увагу на важливості моніторингу та корекції рівня К через підвищений ризик летальних клінічних подій у коротко- та довгостроковій перспективі (Caravaca Perez et al., 2022).

Препарати калію в медичній практиці

Низький рівень К у плазмі крові (3,5–4,0 ммоль/л) потребує корекції, особливо у пацієнтів із ризиком розвитку шлуночкової аритмії (осіб із СН; тих, хто приймає дигоксин; пацієнтів з ішемічною хворобою серця [ІХС] та ІМ в анамнезі). Стратегія подолання калієвого дефіциту включає: зниження доз діуретиків без ефекту збереження калію; обмеження споживання натрію; підвищене споживання їжі з високим вмістом К; приймання препаратів К. Діючими речовинами останніх зазвичай є солі К, певні особливості яких зумовлюють сферу їх застосування.

Цитрат калію

Цитрат К є ефективним залужнювальним агентом, при застосуванні якого збільшується екскреція К, при цьому його рівень у плазмі практично не змінюється. Тому застосування цитрату К для залужнення сечі при гомозиготній цистинурії є ефективним і може бути рекомендоване у разі відсутності тяжкої ниркової недостатності (Fjellstedt et al., 2001).

Він також є ефективним для профілактики нефролітіазу при дистальному нирковому тубулярному ацидозі. Дослідження, метою якого було визначення ефективності та оптимальної дози цитрату К для корекції аномалій сечовипускання і профілактики нефролітіазу у дітей із цим діагнозом, продемонструвало, що добавка цитрату калію в дозі 4 мекв/кг/добу сприяє успішній корекції більшості аномалій сечовипускання та підвищенню сатурації сечі оксалатом кальцію (Domrongkitchaiporn et al., 2002).

Серед побічних ефектів цитрату калію – нудота, блювання, діарея, біль у шлунку, головний біль і запаморочення. Цитрат калію випускають у формі таблеток, зокрема шипучих, та порошку. Щоб уникнути розладу шлунка або нудоти, його слід приймати під час їди або протягом 30 хв після неї (Shye, 2018).

Аспарагінат калію

Аспарагінова кислота підвищує проникність клітинних мембран для іонів магнію (Mg) та К, її солі дисоціюють, тому іони проникають у клітину як комплексні сполуки. Аспарагінат К-Mg здавна застосовують як для профілактики, так і для лікування ішемічних, гіпоксичних і некротичних процесів; чинить адаптогенний ефект, підвищуючи витривалість та опірність організму до різних стресових чинників; сприяє надходженню іонів K^+ та Mg^{2+} усередину клітини та відновлює адекватну роботу іонних насосів в умовах гіпокаліємії (Агеев і соавт., 2012).

Препарати аспарагінату К-Mg випускають як у формі таблеток, так і розчину для інфузії. Протипоказанням для їх застосування є зокрема метаболічний ацидоз, тяжка міастенія, гемоліз, ниркова недостатність. Одночасне застосування з калійзберігальними діуретиками та/або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокаторами, нестероїдними протизапальними препаратами підвищує ризик розвитку гіперкаліємії. До недоліків цих препаратів можна віднести відносно невеликий вихід чистого елементарного калію, що іноді потребує підвищення дозування (до 6 таблеток на добу), а отже, підвищує вартість лікування.

Хлорид калію

Цю сполуку використовують для лікування гіпокаліємії, спричиненої як недостатнім споживанням К, так і різноманітними захворюваннями. Ефективність КСІ підтверджено як багаторічною практикою застосування, так і результатами проведених досліджень (Shye, 2018).

Застосування замінників харчової солі, які містять КСІ, є потенційною стратегією зменшення споживання Na, збільшення споживання К, а отже, зниження АТ. Нині є емпіричні докази того, що часткова заміна NaCl замінниками солі, збагаченими К, знижує систолічний АТ (САТ) у середньому на 5,58 мм рт. ст. (95% ДІ від -7,08 до -4,09) і діастолічний АТ (ДАТ) на 2,88 мм рт. ст. (95% ДІ від -3,93 до -1,83). При цьому немає даних щодо можливого розвитку гіперкаліємії (Greer et al., 2020).

Як зазначають дослідники, вище споживання калію з їжею пов'язане з нижчою частотою інсультів і може знизити ризик розвитку ІХС і ССЗ загалом (D'Elia et al., 2011; Jayedi et al., 2019). Ці результати підтверджують рекомендації щодо збільшення споживання продуктів, багатих на калій, для запобігання судинним захворюванням. До того ж підвищення споживання калію та магнію може прискорювати відновлення після інсульту (Pan et al., 2017).

Китай є країною з високим рівнем захворюваності на АГ та церебральний інсульт (Shen and Ge, 2018). Відомо, що надмірне споживання Na, недостатнє споживання К та низьке співвідношення Na/K є важливими чинниками ризику АГ (Binia et al., 2015; Xu et al., 2020). Свого часу масштабне дослідження виявило, що збільшення добової екскреції Na із сечею пов'язане з підвищенням АТ (на кожні 100 ммоль/добу, тобто 2,3 г/добу, середнє підвищення САТ/ДАТ на 5–7/2–4 мм рт. ст.), а збалансована за вмістом Na і К дієта є важливою для здоров'я серцево-судинної системи (INTERSELT, 1988).

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує, щоб добове споживання Na не перевищувало 85 ммоль/добу, а добове споживання К становило не ≥ 90 ммоль/добу (WHO, 2012). Підвищений вміст натрію призводить до збільшення об'єму плазми та активації симпатичної системи, підвищення опору периферичних судин, зменшення еластичності артерій і збільшення АТ (Rust and Ekmekcioglu, 2017). За розробленими в Китаї настановами щодо лікування АГ рекомендовано, щоб щоденне споживання харчової солі не перевищувало 100 ммоль/добу (Chinese guidelines for the management of hypertension, 2019). Так, за даними на 2015 р., середньодобове споживання Na жителями Китаю віком ≥ 18 років становило 10,5 г/добу, що еквівалентно екскреції 180 ммоль Na із сечею на добу (Report on nutrition and chronic diseases of Chinese residents, 2015).

N. Sun et al. (2021) провели дослідження, метою якого було визначити споживання Na та К у пацієнтів із АГ, зокрема за підгрупами (вік і стать), та проаналізувати зв'язок вмісту електролітів та АТ. Було проаналізовано дані 9501 пацієнта з АГ (середній вік 54 роки). Середня 24-годинна екскреція Na та К із сечею становила $156,7 \pm 81,5$ та $39,2 \pm 20,2$ ммоль/добу відповідно (що еквівалентно 9,2 г/добу NaCl та 2,9 г/добу KCl), співвідношення Na/K становило 4,14. Рівень електролітів у сечі був нижчим у жінок, ніж у чоловіків (Na: 171,1 проти 138,7; $p < 0,05$; K: 40,3 проти 37,7; $p < 0,05$), та в літніх осіб, ніж у молодих (Na: 168,7 проти 139,9; $p < 0,05$; K: 39,5 проти 37,5; $p < 0,05$). На кожну одиницю збільшення співвідношення Na/K підвищувалися САТ/ДАТ на 0,46/0,24 мм рт. ст. Отже, для пацієнтів з АГ характерний високий вміст Na та низький вміст К, а зниження співвідношення Na/K завдяки зниженню вмісту Na і підвищенню вмісту К може допомогти контролювати АТ.

Міністерство охорони здоров'я Китаю поставило за мету до 2030 р. зменшити споживання Na до < 5 г/день (Sun et al., 2021). Результати дослідження також підтвердили, що серед пацієнтів із АГ споживання Na на 17% вище в осіб віком < 45 років порівняно з тими, кому > 65 років. За даними додаткового аналізу, вище споживання солі може бути пов'язане не з більшою кількістю їжі, а з більшим вмістом у ній Na. Урбанізація змінює характер харчування та звички – більшість осіб молодого віку (близько 60%) харчуються поза домом принаймні двічі на день, а вміст солі у фаст-фуді неможливо контролювати. Люди похилого віку частіше зберігають традиційні сімейні харчові звички. Також дослідники зазначають, що обмеження вживання харчової солі та приймання добавок К сприятимуть зниженню АТ і поліпшенню клінічного прогнозу (Binia et al., 2015; Filippini et al., 2017; Poorolajal et al., 2017; Sun et al., 2021).

Скоригувати вміст К та інших мікроелементів, які поліпшать роботу судин і серця допоможе застосування дієтичної добавки Корамаг®, кожна капсула якого містить 286 мг KCl, а також є додатковим джерелом Mg, коензиму Q10, вітамінів Р та Е. Застосування двох капсул препарату Корамаг® забезпечить організм такою самою кількістю К, як приймання шести таблеток препарату аспарагінату К-Mg, при цьому вартість добавки є суттєво нижчою. Серед поширених побічних ефектів хлориду калію – розлади травлення, проте Корамаг® випускається у формі капсул, що допомагає уникнути подразнення ШКТ. Варто згадати також ще про один важливий момент, пов'язаний із потребою підтримки метаболізму в клітинах органів і тканин у нормі та сприяння нормальному обміну речовин: світ продовжує боротися з глобальною пандемією COVID-19. Інфекція SARS-CoV-2 має значний вплив на імунну систему, тож в умовах нестачі клінічно значущих засобів лікування варто зосередити увагу на методах, які допомагають зміцнити імунітет: збалансована дієта, достатнє споживання вітамінів і мікроелементів.

Р. Kumar et al. (2021) провели дослідження, результати якого підтвердили, що гіпокаліємія може підвищити ризик розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому і гострої серцевої травми при COVID-19. Відомо, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензин-II ACE2 і знижує його експресію, що згодом призводить до гіпокаліємії (Alwaqfi and Ibrahim, 2020). Підвищена концентрація ангіотензину-II в плазмі крові пацієнтів із COVID-19, ймовірно, є причиною гострого ураження легень (Zemlin and Wiese, 2020). Як зазначають дослідники, концентрація калію значно нижча у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, ніж за легкої форми захворювання (Lipri et al., 2020). Зниження рівня калію в плазмі може бути маркером інфекції SARS-CoV-2.

Висновки

Електролітні аномалії, зокрема зниження рівня калію, є потенційними етіологічними чинниками широкого спектра серцево-судинних захворювань, особливо в пацієнтів, які отримують тіазидні та петльові діуретики. Застосування препаратів і добавок, які сприяють відновленню нормального рівня електролітів, є високо-ефективною стратегією як профілактики, так і лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, інфарктом міокарда, ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю та шлуночковими аритміями, а також підтримки нормального обміну речовин.

Підготувала **Наталія Купко**





Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2,3}

**3 сучасні молекули проти
2 основних факторів ризику
в 1 таблетці**



Роксипер®

розувастатин/периндоприл/індапамід
таблетки, вкриті плівковою оболонкою

10 мг/4 мг/1,25 мг 10 мг/4 мг/2,5 мг
20 мг/4 мг/1,25 мг 20 мг/4 мг/2,5 мг

НОВЕ*



1. Annual Report 2019. Krka, d. d., Novo mesto, 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38). 3. Krka: Company presentation [internet]. Krka, d. d., Novo mesto; 2020 [cited 2020 December 18]. Available from: <http://www.krka.biz/en/>. *у лінійці препаратів торгової марки КРКА на ринку України.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Роксипер (Roxiper®)

Склад: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід; 1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламін та 1,25 мг індапаміду, або 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду, або 20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламін та 2,5 мг індапаміду; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні комбіновані засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ13. **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. Спутний прийом циклоспорину. Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції. Пов'язані з периндоприлом: Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. II або III 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). Спутне застосування із сакубітрілом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану. Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями. Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки. Пов'язані з індапамідом: Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду. Печінкова енцефалопатія. Тяжка печінкова недостатність. Гіпокаліємія. Застосування у комбінації з неантиаритмічними

препаратами, що спричиняють тахікардію типу «пірует». Період годування груддю. Протипоказання для застосування лікарського засобу: Усі протипоказання, що пов'язані з кожним із компонентів, та підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати: пацієнтам на діалізі, пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю. **Побічні реакції:** реакції гіперчутливості, запаморочення, головний біль, парестезія, спотворення смаку, сонливість, непритомність, периферична нейропатія, поліневрит, втрата пам'яті інсульт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності, риніт, еозинофілія, агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, цукровий діабет, гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, розлади настрою та сну, сплутаність свідомості, депресія, погіршення зору, міопія, розмитий зір, вертиго, дзвін у вухах, прискорене серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, гіпотензія, васкуліт, феномен Рейно, кашель, задишка, бронхоспазм, еозинофільна пневмонія, біль у животі, запор, діарея, диспепсія, нудота, блювота, сухість у роті, панкреатит, гепатит, порушення функції печінки, жовтяниця, свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, пурпура, гіпергідроз, реакція фоточутливості, пемфігоїд, погіршення псориазу, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, судоми м'язів, ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака, артралгія, міалгія, міопатія, рабдоміоліз, пошкодження сухожиль, імуноопосередкована некротична міопатія, ниркова недостатність, гематурія, еректильна дисфункція, гінекомастія, астеноія, біль у грудях, нездужання, периферичні набряки, пірексія, втома, підвищення рівня сечовини в плазмі крові, підвищення рівня креатиніну в плазмі крові, підвищення рівня білірубіну 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 препаратів високої якості.

Контроль кардіоваскулярного ризику: підсумки 2021 року

Минулий рік був досить знаковим щодо появи як нових мутованих штамів коронавірусу SARS-CoV-2 (дельти та омікрону), так і даних рандомізованих клінічних досліджень з ефективності наявних вакцин проти COVID-19 та нових препаратів для його лікування. Проте не слід забувати також про суттєве зростання смертності внаслідок серцево-судинних захворювань (ССЗ) порівняно з «доковідною ерою». Підсумки року, що минув, у грудні в межах медичного онлайн-конгресу «УкрМедІнфо-2021» підбив професор кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, д.мед.н., професор Сергій Валерійович Федоров.

Серцево-судинний ризик та виклики пандемії COVID-19

За прогнозом експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2024 р. ССЗ призводитимуть до 22,2 млн смертей. Основні модифіковані фактори ризику небажаних серцево-судинних (СС) подій – це куріння, неконтрольований артеріальний тиск (АТ), високий рівень глюкози та надмірна вага. Вочевидь, важливо контролювати зазначені чинники з метою зниження ризику захворюваності та смертності внаслідок ССЗ.

Загалом у Європі ситуація виглядає не надто оптимістично: результати серії досліджень EUROASPIRE, що були започатковані для оцінки превентивних стратегій Європейським товариством кардіологів (ESC) ще 1994 р., продемонстрували поширення модифікованих факторів ризику в осіб із ССЗ у дев'яти країнах Європи (EUROASPIRE Study Group, 2019). Так, за даними EUROASPIRE 5, значно збільшилася кількість осіб із неконтрольованим АТ та показниками ліпідограми.

Відповідно до останніх європейських рекомендацій щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці, Україну, як і більшість країн Східної Європи, віднесено до країн дуже високого СС-ризiku (ESC, 2021).

Відомо, що пандемія COVID-19 чинить несприятливий вплив на перебіг ССЗ, зокрема зумовлює підвищення рівня смертності серед хворих. Також вона спричинила збільшення кількості пацієнтів із вперше верифікованими ССЗ внаслідок зростання на 40–45% малорухомого способу життя, нерационального (нездорового) харчування та інших чинників ризику. Якщо говорити про перші місяці пандемії – спостерігалися такі несприятливі наслідки:

1. Зросла частка летальних випадків внаслідок гострих ССЗ через пізні поступлення до лікарень, меншу кількість госпіталізацій із приводу гострих коронарних синдромів (ГКС) та більшу – позаликарняних зупинок серця.

2. Збільшилася кількість епізодів раптової серцевої смерті й віддалених ускладнень гострих СС-подій.

Що стосується вторинної профілактики та кардіореабілітації, на жаль, у низці країн система медичної допомоги з використанням методик телемедицини є слабо розвинутою. Своєю чергою експерти ВООЗ та ESC закликають до ширшої імплементації різних компонентів телемедицини, зокрема у пацієнтів кардіологічного профілю.

Листопад 2021 р. був ознаменований яскравою подією – експерти ESC оприлюднили нові рекомендації з менеджменту хворих на ССЗ в умовах пандемії коронавірусної хвороби COVID-19 (ESC, 2021). Зокрема, йдеться про чіткі критерії діагностики та лікування пацієнтів під час пандемії COVID-19. У настанові зазначено, що саме неконтрольований рівень АТ та інші СС-чинники зумовлюють збільшену ймовірність механічної вентиляції легень в осіб із верифікованим COVID-19 та, відповідно, вищий ризик смерті.

Артеріальна гіпертензія як головний чинник ризику ССЗ

За даними великих когортних досліджень, високий АТ є важливим фактором ризику розвитку серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь, хронічної ниркової недостатності, клапанної хвороби серця, ураження аорти, деменції, ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту (Muritor et al., 2020). Отже, артеріальна гіпертензія (АГ) є головним чинником ризику ССЗ.

Поширення АГ зростає з віком та уражає понад 65% осіб після 60 років (Wu et al., 2015). Водночас слід зазначити, що минулого року підходи до призначення гіпотензивного лікування кардинально не змінилися. Зокрема, як ініціальну терапію у більшості пацієнтів застосовують фіксовану комбінацію блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як-от інгібітор ангіотензиперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатор рецепторів ангіотензину II + блокатор кальцієвих каналів або тiazидний/тіазидоподібний діуретик (Williams et al., 2018). При цьому кожний антигіпертензивний препарат має додаткові органопротекторні ефекти, що обов'язково слід враховувати при виборі терапії.

Оптимальність фіксованої комбінації для ініціації гіпотензивного лікування зумовлена такими чинниками, як:

- поліпшення ефективності терапії;
 - досягнення цільового показника АТ, зокрема скорочення часу його досягнення, подолання терапевтичної інерції та зменшення варіабельності у досягненні цільових рівнів АТ.
- Натепер накопичено потужну доказову базу, яка свідчить про те, що ініціальна терапія АГ фіксованими комбінаціями сприяє зменшенню небажаних СС-подій. Для порівняння

ризiku госпіталізації з приводу ССЗ, пов'язаного із двома різними стратегіями лікування, використовували дані 44 534 пацієнтів (віком від 40 до 80 років) із бази даних медичних послуг регіону Ломбардія (Італія), які застосовували один антигіпертензивний препарат (n = 37 078) або фіксовану комбінацію двох гіпотензивних засобів (n = 7456) протягом одного року. Було продемонстровано, що терапія фіксованою комбінацією асоціювалася з більшою кардіопротекцією, зокрема запобіганням розвитку ІХС та фібриляції передсердь. Також автори встановили, що прихильність до антигіпертензивної терапії корелювала зі зниженням ризику загальної та СС-смертності (Rea et al., 2018).

На особливу увагу заслуговує фіксована комбінація периндоприлу та індапаміду в лікуванні АГ (препарат **Ко-Перінева**® компанії «КРКА») (Gosse, 2006; Patel et al., 2007; Leeuw, 2011). Зокрема, на сьогодні накопичено потужну доказову базу щодо периндоприлу, який позиціонується як одна із найкращих молекул групи іАПФ, що чинить вплив не тільки на плазмовий, але й на тканинний АПФ. Стосовно групи тіазидних або тіазидоподібних діуретиків, натепер найбільшу доказову базу має індапамід, що забезпечує як надійний контроль АТ, так і виразний ефект на несприятливі наслідки СС-континууму: зниження смертності, зокрема кардіоваскулярної, частоти СН, а також гострих ниркових чи церебральних подій.

Статини та питання прихильності до лікування

Атеросклероз є основною причиною розвитку ССЗ, подання якого із некорегованою АГ у декілька разів підвищує ризик ГКС або гострих порушень мозкового кровообігу. Таким чином, на додаток до адекватного призначення гіпотензивних препаратів, обов'язковим структурним компонентом терапії АГ у пацієнтів груп високого або дуже високого ризику небажаних СС-подій є застосування статинів.

Статини рекомендовані більшості пацієнтів з АГ, але науковий прогрес не завжди переноситься у реальне життя. Терапія може бути ефективнішою із впровадженням європейських та національних настанов щодо лікування АГ, гострих ССЗ і дисліпідемії, добре вивіреними цілями та сучасними препаратами. Водночас існують чинники, що ускладнюють прихильність до лікування, а саме:

- комплекс коморбідностей (супутній цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, інші хронічні неінфекційні патології тощо);
- старший вік;
- особливості комплаєнсу.

Відомо, що найнижча прихильність до кардіологічних препаратів притаманна статинам як у межах первинної, так і вторинної профілактики. За даними великого когортного дослідження та метааналізів обсерваційних і когортних досліджень, навіть у пацієнтів, що перенесли ГКС, вже через шість місяців після гострої СС-події щонайменше на 25% зменшується прихильність до статинотерапії. При цьому незалежними предикторами припинення приймання статинів є вік >75 років, небіла раса, низький рівень доходів, нижча СС-коморбідність на початку лікування, депресія, деменція, розвиток небажаних подій після старту терапії тощо (Jackevicius et al., 2002; Benner et al., 2002).

Більшість пацієнтів, які починають приймати статини, найчастіше відмовляються від них через побоювання побічних ефектів. Було проаналізовано щоденні показники симптомів при використанні статинів, плацебо або відмові від такої терапії протягом одного місяця. Учасники отримували 12 флаконів із ліками, 4 з яких містили 20 мг аторвастатину, 4 – плацебо, тоді як 4 були порожні. Дослідники вимірювали щоденну інтенсивність симптомів за шкалою від 1 до 100, а також коефіцієнт ноцебо (співвідношення симптомів, пов'язаних із прийманням статинів, які також були викликані застосуванням плацебо).

За результатами дослідження, пацієнти припиняли приймати статини не частіше, ніж плацебо, а подальше полегшення симптомів було подібним між групами. Тож загалом було зроблено висновок, що більшість симптомів, зумовлених використанням статинів, виявилися ноцебо (Howard et al., 2021).

Отже, поява м'язової слабкості, яка у більшості випадків лабораторно не підтверджена підвищенням вмісту креатинфосфокінази, є ефектом ноцебо. Саме тому пацієнти, що припиняють статинотерапію через м'язову слабкість, відповідно до чинних настанов мають бути обов'язково скеровані на визначення рівня креатинфосфокінази у плазмі крові. Якщо згаданий показник перебуває у межах норми – йдеться про самонавіювання або ефект ноцебо.



С.В. Федоров

Розувастатин — оптимальний вибір для лікування дисліпідемії

Розувастатин — найефективніша молекула серед представників цієї групи препаратів. Навіть у низьких дозах розувастатин ефективно контролює показники ліпідограми та здатний зменшувати обсяг атеросклеротичних бляшок.

Нині проведено велику кількість досліджень, об'єднаних програмою GALAXY, які включають:

3. Контроль показників ліпідограми та маркерів запалення: STELLAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, DISCOVERY, COMETS, LUNAR, PLUTO, POLARIS, PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER.

4. Аналіз зниження обсягу атеросклеротичного ураження: ORION, METEOR, ASTEROID, SATURN.

5. Оцінку кардіоваскулярної захворюваності та смертності: AURORA, CORONA, JUPITER.

Розувастатин можна використовувати у пацієнтів кардіологічного профілю незалежно від ризику небажаних СС-подій.

Плейотропні ефекти статинотерапії

Хворі на АГ чи супутні ССЗ мають несприятливий прогноз при коронавірусній хворобі (ESC, 2021). Своєю чергою, статини чинять протизапальний та імуномодулювальний ефект, що може зменшити тяжкість перебігу COVID-19, за якого дисфункція органів опосередковується виразністю процесу запалення.

Згідно з даними реєстру Американської асоціації серця (ACC) було оцінено зв'язок між попереднім застосуванням статинів і гіпотензивних засобів та тяжкістю COVID-19. Так, оцінка 10 541 пацієнта, госпіталізованого з приводу COVID-19, продемонструвала, що попереднє лікування статинами забезпечує кращий прогноз при коронавірусній хворобі. Особи, які до надходження до стаціонару приймали статини (самостійно або разом з антигіпертензивними засобами), мали значно нижчий ризик смерті (щонайменше на 41%) (Daniels et al., 2021).

Оскільки потенційний вплив статинів на зниження когнітивних функцій і деменції досі є предметом дискусії, було проведено метааналіз обсерваційних досліджень для вивчення впливу застосування статинів на ризик розвитку хвороби Альцгеймера (21 робота) та деменції (36 робіт). Науковці відзначили плейотропний ефект статинів на когнітивні розлади, а саме зниження ризику розвитку деменції на 20% та хвороби Альцгеймера на 32% (Olmastoni et al., 2021).

Концепція поліпілу

Для поліпшення прихильності до лікування, зокрема статинотерапії, та зменшення смертності внаслідок ССЗ окрім фіксованих комбінацій у клінічній практиці доцільно застосовувати форму поліпілу (Fuster et al., 2017; Munoz et al., 2019). За даними багатьох випробувань, використання поліпілу продемонструвало підвищення комплаєнсу хворих (39% – звичайна схема терапії, 79% – поліпіл). Зменшення кількості таблеток, що приймає пацієнт, також забезпечує:

- підвищення задоволеності терапією;
- ефективніше запобігання розвитку ССЗ та їх ускладнень (зменшення ймовірності смерті від інсульту на 53% та від ІХС на 30%).

У другому півріччі 2021 р. на фармацевтичному ринку України з'явився представник «неаспіринової» концепції поліпілу – препарат **Роксипер**® від компанії «КРКА». До його складу входить розувастатин (10 або 20 мг), який забезпечує швидке досягнення цільового рівня ліпідів, периндоприл (4 або 8 мг), що чинить додаткову органопротекцію, а також індапамід (1,25 або 2,5 мг), який має метаболічну нейтральність. Зазначені компоненти представлені у поліпілі в різних дозуваннях, що дозволяє застосовувати індивідуалізований підхід до підбору антигіпертензивної терапії залежно від ризику небажаних СС-подій.

Підготувала **Олександра Демецька**



Комбінована терапія дисліпідемії езетимібом і розувастатином: що нам відомо?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – одна з найпоширеніших причин смертності в усьому світі. Серед важливих шляхів подолання цієї проблеми – впровадження у клінічну практику методів профілактики та контролю рівня холестерину (ХС), і особливо ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Застосування статинів є золотим стандартом лікування гіперхолестеринемії через простоту дозування та обмежену взаємодію з іншими лікарськими засобами. Але, на жаль, терапія виключно статинами не завжди є ефективною для адекватного контролю ліпідного профілю пацієнта. До вашої уваги представлено переклад оглядового матеріалу щодо застосування комбінованої терапії статинів з езетимібом при дисліпідемії Maya R. Chilbert et al. «Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights». Drug Des. Devel. Ther (2022;16:2177-2186).

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) щороку вражає понад 10 млн пацієнтів, що спричинює більш ніж 8 млн смертей у всьому світі. Вагомим чинником ризику утворення атеросклеротичних бляшок, що призводять до ІХС, захворювань периферичних артерій та ішемічного інсульту є високий рівень циркулюючого холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Основою як первинної, так і вторинної профілактики підвищеного рівня ХС ЛПНЩ є інгібітори 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази або статини (Grundy et al., 2019; Mach et al., 2019).

Оновлені настанови Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства атеросклерозу з контролю рівня ХС у крові (ESC/EAS, 2019) рекомендують підтримувати такі цільові рівні ХС ЛПНЩ: за дуже високого кардіоваскулярного ризику – для первинної профілактики – <1,4 ммоль/л, для вторинної профілактики показник має бути таким самим, а в разі повторної судинної події впродовж 2 років – <1,0 ммоль/л; за високого ризику – <1,8 ммоль/л; за помірного – <2,6 ммоль/л; за низького – <3,0 ммоль/л (Mach et al., 2019).

Якщо у пацієнтів наявна непереносимість статинів або їх приймання не забезпечує зниження рівня ХС до цільових показників, то до схеми лікування доцільно додати препарат другої лінії, як-от езетиміб.

Езетиміб – це інгібітор білка *Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)*, який блокує всмоктування ХС на щітковій облямівці тонкої кишки.

Мета представленого огляду – узагальнити наявні дані щодо поєднання розувастатину та езетимібу, особливо його впливу на лабораторні маркери, клінічні результати та навантаження бляшками порівняно з монотерапією статинами та комбінацією симвастатин / езетиміб.

Основні характеристики розувастатину та езетимібу

Розувастатин є одним із найпотужніших доступних інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази і може знижувати рівень ХС ЛПНЩ до 55%. Серед додаткових сприятливих впливів на ліпідну панель – збільшення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) приблизно на 6%, зниження рівня тригліцеридів (ТГ) на понад 15%, а також зниження вмісту ХС в атеросклеротичних бляшках.

Крім того, розувастатин має плейотропні ефекти, а саме:

- протизапальну дію;
- ендотеліальний захист;
- антиоксидантний вплив (Athyros et al., 2009; Blum et al., 2009).

Порівняно з іншими статинами, серед переваг розувастатину слід зазначити його гідрофільність, яка пов'язана з дуже низькими показниками міопатії та рабдоміолізу, а також значну тривалість дії, що уможливорює його приймання у будь-який час доби. До того ж лише близько 10% препарату трансформується ферментами цитохрому Р450, а решта 90% екскретується із жовчю, що передбачає дуже низький ризик взаємодії між лікарськими засобами.

Езетиміб – єдиний препарат у своєму класі. Інгібування *NPC1L1* призводить до зниження всмоктування ХС на 67%, що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ приблизно на 15-20% та збільшенню рівня ХС ЛПВЩ майже на 3%, без впливу на ТГ (Sudhop et al., 2002).

На додаток до протизапального ефекту, комбінація езетимібу та статину знижує рівень високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) приблизно на 10% більше, ніж за монотерапії статинами.

Зокрема, комбіновані препарати розувастатину та езетимібу мають взаємодоповнювальні механізми дії, що допускає зниження дозування кожного окремого компоненту для досягнення зазначених рівнів ліпідограми.

Статини мають гіполіпідемічний вплив – у відповідь на зменшення ендогенного синтезу ХС у печінці, організм реагує посиленням всмоктування ХС у кишківнику, що, своєю чергою, може знижувати ефективність застосування статинів. Отже, додавання езетимібу може забезпечити додаткову користь завдяки блокуванню поглинання ХС.

Оцінка монотерапії статинами порівняно з комбінованою терапією з езетимібом

Високий ризик або основне серцево-судинне захворювання

У численних дослідженнях вчені порівнювали поєднання застосування розувастатину з езетимібом із відповідними дозами монотерапії розувастатином у пацієнтів із високим ризиком або із супутніми ССЗ. Зокрема, у відкритому рандомізованому дослідженні *EXPLORER*, проведеному в США, Німеччині, Австрії, Швейцарії та Південній Африці оцінювали панель ліпідів та порівнювали ефективність комбінованої терапії розувастатином з езетимібом (40/10 мг відповідно) до монотерапії розувастатином (40 мг) (Ballantyne et al., 2007).

За результатами дослідження, середні рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів значно знизилися у групі комбінованої терапії 69,8% (у середньому від 4,9 до 1,5 ммоль/л) порівняно з 57,1% (від 4,9 до 2,1 ммоль/л) у групі монотерапії (p = 0,001).

Пацієнти, які отримували комбіновану терапію, змогли досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ порівняно з тими, які отримували монотерапію розувастатином (94,0 проти 79,1%; p = 0,001). Такі самі показники у пацієнтів із надвисоким ризиком – оптимальний рівень ХС ЛПНЩ досягнуто у значно більшій частині осіб у групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією (79,6 проти 35,0%; p = 0,001).

У групі застосування комбінованої терапії також спостерігалось значно більше зниження ХС не-ЛПВЩ, загального холестерину (ЗХ) і ТГ. При оцінюванні плейотропного ефекту високочутливий СРП був достовірно нижчим при застосуванні комбінованої терапії порівняно з монотерапією (46,6 проти 28,6%; p = 0,001). Обидва режими лікування пацієнти переносили добре, з ідентичними профілями безпеки, при цьому найпоширенішим побічним ефектом були міалгії (2,9% осіб, які приймали комбіновану терапію проти 3,0% тих, хто отримували монотерапію).

Отже, можна вважати, що комбінована терапія розувастатином / езетимібом порівняно з монотерапією розувастатином із більшою ймовірністю допомагає досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ, має сприятливий вплив на ліпідний профіль і запалення, при цьому обидва режими терапії однаково добре переносять пацієнти з ІХС або високим ризиком розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ).

Багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо дослідження тривалістю 12 тижнів було проведено серед пацієнтів із помірним або високим ризиком ССЗ (Yang et al., 2017). Його учасників розподілили на дві групи лікування, де порівнювали ефективність застосування комбінації розувастатин / езетиміб (5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг) із монотерапією розувастатином (5, 10 і 20 мг) (n = 337).

Пацієнти в групі комбінованої терапії мали значно кращий гіполіпідемічний ефект із середнім значенням зниження ХС ЛПНЩ на 59,5% (57,6-62,7%) порівняно з 51,1% (45,3-56,0%) у групі застосування монотерапії (p = 0,001).

Комбінована терапія також сприяла досягненню цільового рівня ХС ЛПНЩ у 90,7% пацієнтів, порівняно з показником 72,9% у групі монотерапії (p = 0,01). Небажані явища з боку опорно-рухового апарату були низькими в обох групах і статистично не різнились.

Власне, такі результати свідчать про кращу ефективність комбінованої терапії порівняно з монотерапією для групи пацієнтів із високим ризиком з аналогічною частотою побічних реакцій.

Гіперхолестеринемія

Ефективність комбінації розувастатин / езетиміб також вивчали у популяції пацієнтів із гіперхолестеринемією. Зокрема, 8-тижневе подвійне сліпе паралельне дослідження *MRS-ROZE* було спрямоване на порівняння фіксованої комбінації (5/10 мг, 10/10 мг і 20/10 мг) із монотерапією розувастатином (5, 10 і 20 мг) у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією (n = 407) (Kim et al., 2016).

Комбінована терапія, за даними дослідження, сприяла додатковому зниженню рівня ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією (у середньому 59,1% ± стандартне відхилення (СВ) 1,8% проти 49,4% ± СВ 1,9%; p = 0,001), а також досягненню цільового значення ХС ЛПНЩ (94,1 проти 86,3%; p = 0,009).

Більш значуще зниження рівня ХС ЛПНЩ спостерігали у пацієнтів із діабетом або метаболічним синдромом, що визначався як наявність щонайменше трьох із п'яти чинників, як-от:

- підвищений артеріальний тиск (систолічний артеріальний тиск ≥130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥85 мм рт.ст.);
- абдомінальне ожиріння (окружність талії ≥90 см у чоловіків, ≥80 см у жінок);
- підвищений рівень ТГ (≥1,7 ммоль/л);
- знижений рівень ХС ЛПВЩ (1,0 ммоль/л у чоловіків; 1,3 ммоль/л у жінок);
- підвищений рівень глюкози натще (≥5,6 ммоль/л або отримуване лікування підвищеного рівня глюкози).

Результати застосування комбінованої терапії з фіксованими дозами, як зазначають дослідники, також продемонстрували значне зниження рівнів ЗХ і ТГ порівняно з лікуванням тільки розувастатином. І безпечність, і профілі переносимості були однаковими у двох групах, без серйозних побічних ефектів.

У дослідженні I-ROSETTE (n = 396) встановлено, що після 8 тижнів лікування середня концентрація ХС ЛПНЩ знизилася на 2,1 ммоль/л (± СВ 0,8) у групі комбінованої терапії розувастатином / езетимібом порівняно з 1,7 ммоль/л (± СВ 0,8) при застосуванні монотерапії розувастатином (p = 0,001) (Hong et al., 2018).

Цільового рівня ХС ЛПНЩ було досягнуто у більшій частині пацієнтів, які отримували комбінацію, порівняно з монотерапією (92,3 проти 79,9%; p = 0,001). Спостерігалось також більше відсоткове зниження ЗХ, ТГ, ХС не-ЛПВЩ та аполіпопротеїну В (АпоВ) у пацієнтів із комбінованим лікуванням, аніж у групі застосування розувастатину.

Цукровий діабет II типу

Як зазначають дослідники, пацієнти із цукровим діабетом (ЦД) II типу мають підвищену абсорбцію ХС, тому є обґрунтованою інтеграція езетимібу до схем лікування зі статинами (Bays et al., 2011; Bin Abdulhak et al., 2018).

У рандомізованому дослідженні, яке провели K. Togimoto et al. (2013), оцінювали пацієнтів із ЦД II типу з рівнем ЛПНЩ ≥ 2,0 ммоль/л (n = 79), що приймали розувастатин у дозуванні 2,5 мг на добу. Пацієнтів рандомізували на дві групи: із додаванням езетимібу до терапії розувастатином або з подвоєнням дози розувастатину до 5 мг. За даними обстеження на 12-му тижні, комбінована терапія сприяла зниженню рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 31% (± СВ 13,1%), що значно вище, ніж при підвищенні дози розувастатину вдвічі – 12,1% (± СВ 15,6%) (p = 0,001).

Більша частина учасників у групі застосування комбінованої терапії досягла цільового рівня ХС ЛПНЩ (89,7 проти 58,3%). У жодного пацієнта, як зазначають дослідники, не спостерігалось підвищення рівня креатинінінази або показників функції печінки.

Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів із ЦД II типу може бути кориснішим додавання езетимібу до розувастатину, аніж підвищення дози останнього, що підтверджується більш значущим ефектом зниження рівня ХС ЛПНЩ.

Крім того, у дослідженні *MRS-ROZE* (описаному вище) аналіз підгруп пацієнтів із ЦД II типу продемонстрував, що застосування комбінації препаратів допомагає знизити середній рівень ХС ЛПНЩ значно більше, ніж монотерапія розувастатином (64,2% ± СВ 2,0 проти 50,2% ± СВ 1,8) (p = 0,001), що підтверджує висновок про те, що у пацієнтів із супутнім захворюванням ЦД II типу краще застосовувати комбінацію розувастатин / езетиміб.

Дослідження щодо оцінювання кількості атеросклеротичних бляшок

Серед додаткових переваг застосування терапії для зниження ЛПНЩ — профілактика АСССЗ через зменшення кількості атеросклеротичних бляшок. М. Masuda et al. (2015) провели проспективне відкрите рандомізоване одноцентрове дослідження, у якому вивчали вплив комбінації розувастатину (5 мг) та езетимібу (10 мг) упродовж шести місяців порівняно з монотерапією розувастатином (5 мг) на регрес атеросклеротичних бляшок.

Як зазначають дослідники, пацієнти відповідали критеріям, якщо вони мали стабільну стенокардію та отримували селективне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із принаймні одним обструктивним ураженням та ХС ЛПНЩ $> 2,6$ ммоль/л.

Із-поміж 51 пацієнта зменшення кількості бляшок при внутрішньосудинному ультразвуковому дослідженні спостерігали у групі застосування комбінованої терапії, але статистичної значущості не виявлено (-13,2 проти -3,1%) ($p = 0,05$), що може бути пов'язано з невеликою популяцією обстежених.

В іншому проспективному одноцентровому рандомізованому дослідженні порівнювали пацієнтів із тяжким та середньотяжким атеросклерозом, які отримували або комбінацію розувастатин / езетиміб 10/10 мг, або монотерапію розувастатином (10 мг) (Wang et al., 2015).

Загальна кількість рандомізованих учасників становила 106 осіб. Вимірювання атеросклеротичних бляшок (як вторинний результат) здійснювали через 12 місяців після лікування. Ця оцінка визначила статистично значуще відсоткове зниження ($62,1\% \pm \text{СВ } 7,2$ проти $68,2\% \pm \text{СВ } 8,3$) у тих, хто отримував комбінацію розувастатин / езетиміб ($p = 0,05$), що свідчить про те, що поєднання розувастатин / езетиміб може мати позитивний вплив на тяжкість перебігу ІХС у пацієнтів із коронарними бляшками.

Дослідження щодо оцінювання клінічних результатів

Перше опубліковане проспективне рандомізоване відкрите дослідження, у якому вивчали клінічні результати, порівнюючи комбіновану терапію розувастатином / езетимібом із монотерапією розувастатином, було проведено серед пацієнтів, які мали в анамнезі хірургічні втручання на судинах.

За первинну кінцеву точку вважали серцево-судинні події, зокрема смерть від серцевих причин, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і нестабільну стенокардію, що виникли впродовж 12 місяців після оперативного втручання у пацієнтів, які отримували комбінацію розувастатин / езетиміб (10/10 мг) або лише розувастатин (10 мг) ($n = 262$).

Дослідники дійшли висновку, що додавання езетимібу до терапії розувастатином не зменшує серцево-судинні події протягом першого місяця після операції (5,6 проти 6,6%; $p=0,72$), але допомагає значно зменшити кількість несприятливих подій через 1-12 місяців після такого втручання (7,1 проти 1,7%) ($p = 0,04$). Крім того, обидва режими терапії продемонстрували значне зниження рівнів ЗХ і ХС ЛПНЩ. Про частоту розвитку міопатії у групах не повідомлялося.

У дослідженні P.X. Wang et al. для оцінювання пацієнтів при граничному або виразному атеросклерозі первинною кінцевою точкою було визначено рецидивувальний або такий, що виник уперше інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, серцеву смерть або інсульт. Серед пацієнтів, які отримували комбіновану терапію, сталося два випадки (3,6%) зазначених несприятливих подій, натомість у групі монотерапії зафіксовано шість випадків (11,8%) ($p = 0,05$).

Зниження ХС ЛПНЩ, ЗХ і високочутливого СРП було статистично значуще нижче у групі застосування комбінованої терапії. У кожній групі встановлено по одному випадку міалгії.

Збільшення дози монотерапії статинами порівняно з комбінацією статинів з езетимібом

Окрім вивчення безпеки та ефективності застосування комбінованої терапії, кілька досліджень були присвячені визначенню потенційних переваг такого лікування порівняно з режимом монотерапії розувастатином підвищеними дозами.

Р.М. Bays et al. (2011) у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні оцінювали у паралельних групах відмінності у лікуванні дорослих із гіперхолестеринемією ($n = 440$). Додавання 10 мг на добу езетимібу до розувастатину, як зазначають дослідники, продемонструвало статистично значуще зниження ХС ЛПНЩ порівняно з монотерапією подвоєною дозою статину (21,5 проти 7,6%) ($p = 0,001$).

Зокрема, у групі застосування комбінованої терапії більша кількість пацієнтів також досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ (59,4 проти 30,9%) ($p = 0,001$). В одного пацієнта у кожній із груп трапилася міалгія.

Ці результати знайшли відображення у метааналізі, який провели J.P. Ambegonkar et al. (2014), проаналізувавши дані 17 досліджень за участю 8667 пацієнтів із гіперхолестеринемією. Всі пацієнти отримували статинотерапію у середніх дозуваннях, але потребували додаткового лікування для досягнення цільового рівня ХС.

У межах цих досліджень пацієнтів поділили на групи, де отримували:

- езетиміб ($n = 4582$);
- подвоєну дозу застосованих раніше статинів ($n = 2336$);
- монотерапію помірної інтенсивності розувастатином у дозі 10 мг ($n = 571$);
- комбіновану терапію симвастатином / езетимібом ($n = 1178$).

Відсоткове зниження ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем становило -26% при додаванні езетимібу, -9,7% — у разі подвоєння дози статину, -19,7% — після терапії розувастатином 10 мг та -27,6% — за комбінованої терапії симвастатином / езетимібом.

Значущу користь, як зазначають дослідники, виявлено у пацієнтів, які отримували езетиміб або на додаток до основного режиму лікування статинами, або заміною попереднього лікування на комбінацію симвастатин / езетиміб порівняно з режимом підвищення дозування статинів.

Оцінка терапії езетимібом у поєднанні з розувастатином порівняно з комбінацією із симвастатином

Порівняння ефективності комбінованої терапії розувастатином / езетимібом із терапією симвастатином / езетимібом проводили у багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні з паралельними групами **GRAVITY** (Ballantyne et al., 2014).

Дози, які порівнювали, включали розувастатин / езетиміб (20/10 мг) порівняно із симвастатин / езетиміб (40/10 мг) або симвастатин / езетиміб (80/10 мг), а також розувастатин / езетиміб (10/10 мг) порівняно із симвастатин / езетиміб (40/10 мг). Усього рандомізовано 833 пацієнти у США, Південній Америці та Європі, які брали участь у дослідженні, якщо у них була гіперхолестеринемія з рівнем ХС ЛПНЩ у межах 3,4-5,2 ммоль/л, з ІХС або з оцінкою ризиків АСССЗ $\geq 20\%$ упродовж 10 років і більше.

Зниження ХС ЛПНЩ при застосуванні комбінації розувастатин / езетиміб (20/10 мг) у середньому становило 63,5% ($\pm 16,7\%$) проти 55,2% ($\pm 15,8\%$) — при комбінації симвастатин / езетиміб (40/10 мг) і 57,4% ($\pm 20,5\%$) — при терапії симвастатином / езетимібом (80/10 мг).

Обидва порівняння були статистично значущими ($p = 0,001$). Крім зниження ХС ЛПНЩ, як зазначають дослідники, вторинні маркери, як-от збільшення ХС ЛПВЩ та зниження ЗХ, ТГ та не-ЛПВЩ-ХС, були статистично значущі у групах застосування розувастатину порівняно з групою симвастатину. Тільки один випадок міопатії зафіксовано у групі приймання розувастатину / езетимібу (20/10 мг).

Дані представленого дослідження підтверджують, що поєднання езетимібу зі статинами високої інтенсивності загалом має кращу ефективність щодо ліпідного профілю пацієнтів, ніж комбінація зі статинами помірної інтенсивності.

Висновки

Застосування комбінації розувастатин / езетиміб має задовільну ефективність та безпеку порівняно з монотерапією статинами у таких самих або вищих доз, а також порівняно з комбінацією езетиміб / симвастатин.

До того ж поєднання розувастатин / езетиміб є зручним доповненням до схем лікування завдяки її дозуванню раз на день і мінімальному потенціалу лікарської взаємодії. Власне, комбінований режим лікування забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, а також має сприятливу плейотропну дію порівняно з монотерапією статинами.

Міжнародні рекомендації пропонують езетиміб як засіб доповнення до терапії статинами у тих пацієнтів, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі застосування максимально переносимих доз статинів, і думка експертів підтримує цю тезу (Strilchuk et al., 2020).

Також езетиміб є економічно прийнятним варіантом для покращення зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ризиком ССЗ або у тих, хто не переносить лікування статинами. Завдяки згаданим вище перевагам застосування езетимібу визнано сьогодні одним із найкращих засобів оптимальної додаткової терапії до статинів у пацієнтів, які потребують додаткового зниження рівня циркулювального холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Підготувала **Ольга Загора**



РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*

У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*

Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

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

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

ХС ЛПНЩ — холестерин ліпопротеїни низької щільності.
Показання. Як допоміжна терапія до дієти для пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу: для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статином. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; міопатія. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості, головний біль, підвищення рівня печінкових трансамін, міалгія, міопатія. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

Контакти представника виробника
в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 271.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38



Порівняльна оцінка ефективності та безпеки едоксабану і варфарину в пацієнтів групи високого ризику із фібриляцією передсердь

Едоксабан – один із чотирьох схвалених прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) для профілактики інсульту та системної емболії (СЕ) у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). В. Gencer et al. провели дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, в якому порівнювали ефективність і безпеку едоксабану та варфарину при ФП. Оскільки частота подій варіює залежно від вихідних характеристик, неабиякий інтерес представляла оцінка зазначених стратегій лікування у підгрупах пацієнтів із високим ризиком. За результатами, едоксабан не поступався варфарину щодо профілактики інсульту або СЕ та був пов'язаний зі значно нижчими показниками кровотеч і смертності від серцево-судинних причин. Отримані дані розміщені у виданні *American Heart Journal* (2022; S0002-8703(21)00499-3).

Матеріали та методи дослідження

ENGAGE AF-TIMI 48 – найбільш чисельне ($n = 21\,105$) та тривале дослідження (56346 пацієнто-років спостереження), в якому учасники із ФП були рандомізовані для приймання варфарину 1 раз/добу (цільове міжнародне нормалізоване відношення – 2,0–3,0) або двох режимів едоксабану: 60 чи 30 мг/добу. Дозу едоксабану знижували наполовину для пацієнтів, у котрих кліренс креатиніну (КК) становив <50 мл/хв, маса тіла ≤ 60 кг або за супутнього застосування інгібітора Р-глікопротеїну. Первинною кінцевою точкою був чистий клінічний результат (ЧКР), що визначався як поєднання інсульту/СЕ, масивної кровотечі або смерті від усіх причин.

Пацієнти були включені до підгруп високого ризику за умови, що:

1. Вони мали встановлений фактор ризику небажаних явищ при ФП або представляли значущий клінічний інтерес.

2. Їхні дані були раніше оцінені у вторинному аналізі дослідження ENGAGE AF-TIMI 48.

3. Мали значно вищу частоту ЧКР при застосуванні варфарину порівняно з відповідною додатковою підгрупою без високого ризику.

Деякі з раніше відібраних підгруп пацієнтів залежно від статі, діабетичного статусу, захворювання печінки не були включені у дослідження, оскільки вони не відповідали зазначеним критеріям (Plitt et al., 2020; Zelniker et al., 2021).

Було сформовано 12 підгруп із підтвердженим високим ризиком, що включали пацієнтів відповідно до їхніх характеристик:

- похилого віку (≥ 75 років);
- із підвищеним ризиком падінь;
- із помірним порушенням функції нирок (КК 30–50 мл/хв);
- із цереброваскулярним захворюванням в анамнезі;
- із супутньою антитромбоцитарною терапією;
- які ніколи не отримували антагоністів вітаміну К (АВК);
- із серцевою недостатністю (СН) в анамнезі;
- із клапанною хворобою серця (КХС);
- зі зловживаннями новотвореннями (ЗН);
- з ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі;
- азійської раси;
- із дуже низькою вагою (<55 кг).

Результати дослідження

Відносну ефективність едоксабану у більших і менших дозах порівняно із варфарином щодо ЧКР у підгрупах пацієнтів із високим ризиком наведено в таблицях 1 і 2 відповідно.

Літні пацієнти

На момент рандомізації 40,2% учасників були віком >75 років. У літніх осіб едоксабан у дозі 60 мг значно знижував ЧКР порівняно із варфарином, при цьому ефект був стійким порівняно із молодшими пацієнтами.

Ризик падінь

При рандомізації 4,3% пацієнтів мали ризик падінь на підставі визначених критеріїв (Steffel et al., 2016). Частота ЧКР була суттєво вищою у хворих із ризиком падінь порівняно з тими, хто його не мав, у групі варфарину (14,0 та 7,9% відповідно; $p < 0,001$).

Особі із порушенням функції нирок

Ниркова дисфункція є фактором ризику як тромбоемболічних, так і геморагічних ускладнень у пацієнтів із ФП (Piccini et al., 2013). У групі варфарину частота ЧКР була значно вищою в осіб із помірною нирковою дисфункцією порівняно з такими

із КК > 50 мл/хв (13,4 та 7% відповідно; $p < 0,001$). У хворих із помірною нирковою дисфункцією едоксабан у дозі 60 мг суттєво знижував частоту ЧКР на відміну від варфарину, аналогічно ефекту при КК > 50 мл/хв (Bohula et al., 2016).

Цереброваскулярні події в анамнезі

Пацієнти з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі мають підвищений ризик повторних ішемічних подій та кровотеч (Kirchhof et al., 2016). У дослідженні 28,3% хворих перенесли ішемічний інсульт або ТІА.

У групі варфарину ризик ЧКР був значно вищим в осіб з ішемічним інсультом

Таблиця 1. ЧКР при застосуванні едоксабану в більших дозах порівняно із варфарином у підгрупах хворих високого ризику

Підгрупи	Едоксабан у ВД (%/рік)	Варфарин (%/рік)	Форест-діаграма	ВР (95% ДІ)
Всі пацієнти	7,3	8,1		0,89 (0,83-0,96)
Похилого віку (≥ 75 років)	9,7	11,2		0,87 (0,79-0,97)
Із підвищеним ризиком падінь	13,9	14,0		0,96 (0,73-1,27)
Із помірним порушенням функції нирок	11,4	13,4		0,86 (0,75-0,98)
З інсультом/ТІА в анамнезі	8,2	9,7		0,84 (0,74-0,96)
Із супутньою терапією антиагрегантами	7,8	9,5		0,82 (0,71-0,95)
Які ніколи не отримували АВК	7,3	8,9		0,82 (0,73-0,92)
Із СН в анамнезі (ФК III-IV за NYHA)	9,7	9,7		0,99 (0,82-1,20)
Із КХС	10,2	10,6		0,96 (0,80-1,15)
З ІХС в анамнезі	10,4	11,3		0,89 (0,81-1,05)
Із ЗН	20,2	19,2		1,05 (0,86-1,30)
Азійської раси	7,2	9,6		0,75 (0,62-0,92)
Із дуже низькою вагою (<55 кг)	9,2	13,5		0,67 (0,50-0,90)

Примітки: ВД – висока доза, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

Таблиця 2. ЧКР при застосуванні едоксабану в менших дозах порівняно із варфарином у підгрупах хворих високого ризику

Підгрупи	Едоксабан у НД (%/рік)	Варфарин (%/рік)	Форест-діаграма	ВР (95% ДІ)
Всі пацієнти	6,8	8,1		0,83 (0,77-0,90)
Похилого віку (≥ 75 років)	8,7	11,2		0,78 (0,70-0,87)
Із підвищеним ризиком падінь	10,8	14,0		0,77 (0,57-1,04)
Із помірним порушенням функції нирок	10,6	13,4		0,80 (0,69-0,92)
З інсультом/ТІА в анамнезі	7,9	9,7		0,80 (0,70-0,91)
Із супутньою терапією антиагрегантами	6,9	9,5		0,72 (0,62-0,84)
Які ніколи не отримували АВК	6,9	8,9		0,77 (0,68-0,86)
Із СН в анамнезі (ФК III-IV за NYHA)	9,4	9,7		0,99 (0,82-1,20)
Із КХС	8,9	10,6		0,85 (0,71-1,01)
З ІХС в анамнезі	9,1	11,3		0,81 (0,70-0,93)
Із ЗН	18,0	19,2		0,95 (0,77-1,17)
Азійської раси	7,1	9,6		0,73 (0,60-0,89)
Із дуже низькою вагою (<55 кг)	9,5	13,5		0,70 (0,53-0,92)

Примітки: НД – низька доза, ВР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.

або ТІА в анамнезі (9,7 та 7,5% відповідно; $p < 0,001$). Відносне зниження первинного ЧКР при застосуванні едоксабану в дозі 60 мг порівняно із варфарином було однаковим у пацієнтів з ішемічним інсультом / ТІА або без них.

Пацієнти із супутньою антитромбоцитарною терапією

Ведення пацієнтів із супутнім застосуванням антикоагулянтів і антитромбоцитарних препаратів є складним завданням, оскільки обидва види лікування підвищують ризик кровотеч (Yasuda et al., 2019). У дослідженні 24,7% пацієнтів отримували супутню антитромбоцитарну терапію протягом трьох місяців (92% осіб приймали ацетилсаліцилову кислоту) (Xu et al., 2016).

У групі варфарину ризик первинного ЧКР був значно вищим в осіб, які отримували супутні антиагреганти, порівняно з пацієнтами без такого лікування (9,5 та 6,5% відповідно; $p < 0,001$). У хворих на супутній антитромбоцитарній терапії едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР на відміну від варфарину, при цьому ефект був стійким порівняно із тими, хто не застосовував САТ.

Хворі, які раніше не отримували антагоністів вітаміну К

У групі варфарину частота первинних ЧКР була значно вищою у пацієнтів, що раніше не приймали АВК, порівняно з тими, хто їх отримував (8,9 і 7,6% відповідно; $p = 0,003$). У хворих, які раніше не використовували АВК, едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР на відміну від варфарину; при цьому дія едоксабану була навіть сприятливішою, ніж в осіб, які отримували АВК.

Серцева недостатність в анамнезі

Коморбідність СН та ФП погіршує клінічні результати. У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 12,5% пацієнтів мали тяжку СН III-IV функціональних класів (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), і частота ЧКР у них була значно вищою порівняно з такими без СН в анамнезі (9,7 і 7,6% відповідно; $p = 0,001$) (Magnani et al., 2016). У хворих на СН III-IV ФК за NYHA ефект едоксабану по 60 мг стосовно первинного ЧКР був аналогічний тому, що спостерігався при застосуванні варфарину, і відповідав такому в пацієнтів без СН.

Клапанна хвороба серця

Пацієнти із помірним/тяжким мітральним стенозом або механічним серцевим клапаном були виключені з дослідження. Натомість 13,4% осіб мали в анамнезі лівосторонню КХС, що визначалася як (Caterina et al., 2017):

- помірна/тяжка аортальна регургітація, мітральна недостатність, аортальний стеноз;
- відновлення аортального чи мітрального клапана;
- біопротезування аортального чи мітрального клапана.

У групі варфарину первинна частота ЧКР була значно вищою в осіб із КХС порівняно з такими без КХС (10,6 і 7,7% відповідно; $p < 0,001$). Відносний вплив на ЧКР едоксабану в дозі 60 мг був однаковим у пацієнтів із/без КХС КХС.

Злоякісні новоутворення

Застосування антикоагулянтів у пацієнтів зі ЗН є складним через підвищений ризик як тромбозу, так і кровотечі, а також часту потребу в інвазивних процедурах (Fanola et al., 2018; Mosarla et al., 2019).

Пацієнти з активним ЗН під час рандомізації були виключені з дослідження; однак у 5,5% учасників після рандомізації було діагностовано нове або рецидивне ЗН, найчастіше з ураженням шлунково-кишкового тракту (ШКТ), передміхурової залози та легень. У групі варфарину первинна частота ЧКР в осіб зі ЗН була більш ніж удвічі вищою, ніж за відсутності онкопатології (19,2 і 7,5% відповідно; $p < 0,001$). Відносний ризик у групі едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином становив 1,05 для хворих зі ЗН та 0,88 – без онкопатології (Fanola et al., 2018).

Ці результати були потенційно зумовлені вищим ризиком шлунково-кишкової кровотечі на тлі приймання ПОАК (через вищу локальну концентрацію препаратів у слизовій оболонці ШКТ) та підвищеним виявленням подальших ЗН у ШКТ.

Ішемічна хвороба серця

У 21,4% учасників дослідження було діагностовано ІХС. У групі варфарину частота ЧКР виявилася вищою у пацієнтів з ІХС порівняно з такими без встановленої ІХС (11,3 і 7,3% відповідно; $p < 0,001$). Відносний ефект едоксабану в дозі 60 мг порівняно із варфарином щодо ЧКР був стійким у хворих на ІХС порівняно з такими без згаданої патології.

Пацієнти азійської раси

Пацієнти азійської раси частіше потребували зниження дози едоксабану на 50% через малу масу тіла та/або знижений КК, що призводило до нижчої концентрації едоксабану та анти-Ха-активності. У групі

варфарину первинна частота ЧКР була значно вищою в азійських хворих порівняно із представниками інших рас (9,6 і 7,9% відповідно; $p = 0,005$). В азійців едоксабан у дозі 60 мг значно знижував первинний ЧКР порівняно із варфарином.

Дуже низька вага

У дослідженні 5,1% пацієнтів, які мали дуже низьку вагу (< 55 кг), порівнювали із 10% осіб із середньою масою тіла (79,8–84 кг). Рівень ЧКР був значно вищим в учасників із дуже низькою вагою порівняно з такими із середньою масою тіла (13,5 і 7,5% відповідно; $p < 0,001$). У хворих, що мали дуже низьку вагу, застосування дози едоксабану 30 мг значно знижувало ЧКР порівняно з варфарином.

Едоксабан у низьких дозах

Хоча знижені дози едоксабану (30 мг або редукована до 15 мг) не схвалені для клінічного застосування у пацієнтів із ФП, отримані результати свідчать про сприятливе співвідношення користі й ризику при використанні антикоагулянтів меншої інтенсивності в осіб із ФП та високим ризиком кровотечі (Hindricks et al., 2021). У дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 частота ЧКР при застосуванні едоксабану в низьких дозах була нижчою, ніж на тлі варфарину, в усіх підгрупах високого ризику, досягаючи статистичної значущості у 8 із 12 (крім підгруп із ризиком падінь, СН та ЗН). Сприятливі ЧКР при лікуванні едоксабаном у низьких дозах були зумовлені значним зменшенням кількості великих кровотеч.

Прогнозування багатofакторного ризику

Ризик ЧКР підвищувався зі збільшенням кількості чинників ризику в групі варфарину: 4,5; 7,2; 9,9 і 14,6% у пацієнтів із 0–1, 2, 3 і > 4 факторами ризику відповідно. Лікувальний ефект едоксабану в дозі 60 мг

порівняно з варфарином був однаковим для цих чотирьох категорій.

Оскільки частота подій була вищою у хворих зі значною часткою факторів ризику, абсолютне зниження ризику збільшилося за чотирма категоріями із 0,3 до 2,0% для 60 мг едоксабану, а також із 0,4 до 3,4% для 30 мг едоксабану порівняно з варфарином відповідно. Абсолютне зниження ризику інсульту / СЕ за допомогою едоксабану в дозі 60 мг порівняно з варфарином було суттєвішим у пацієнтів із великою кількістю чинників високого ризику, тоді як різниця щодо абсолютного ризику великих кровотеч була стійкою для всіх пацієнтів.

Обговорення

Було продемонстровано, що у 12 підгрупах високого ризику пацієнтів із ФП після медіани спостереження 2,8 року частота ЧКР у групі варфарину була найвищою серед учасників з активним ЗН (19,2%), підвищеним ризиком падінь (14%) та дуже низькою вагою (13,5%).

Також едоксабан у дозі 60 мг порівняно із варфарином був пов'язаний зі значним зниженням первинної кінцевої точки цього аналізу (ЧКР) у 7 із 12 підгруп високого ризику, зумовленим як нижчим ризиком інсульту/СЕ, так і великою кровотечею. До них відносяться літні люди, особи із помірною нирковою дисфункцією, інсульт / ТІА в анамнезі, азіати, пацієнти із дуже низькою вагою, ті, хто отримували супутню антитромбоцитарну терапію, а також раніше не приймав АВК. Це насамперед пояснюється сприятливішим профілем безпеки едоксабану порівняно з варфарином.

На додачу, у 4 із 12 підгруп (ризик падінь, СН, КХС, ІХС) числова тенденція була на користь едоксабану в дозі 60 мг, тоді як у пацієнтів зі ЗН – варфарину. Частота ЧКР була значно знижена на тлі

приймання едоксабану в низьких дозах, що було зумовлено зменшенням основних компонентів кровотечі.

Едоксабан широко вивчався у пацієнтів із ФП та іншими серцево-судинними захворюваннями (Goette et al., 2016; Inoue et al., 2018; Moll et al., 2018; Ohashi et al., 2018; Raskob et al., 2018; Vranckx et al., 2019, Colonna et al., 2020). Отримані результати досліджень підтверджують клінічну ефективність та безпеку препарату (DE Salazar et al., 2012; Ruff et al., 2015; Yin et al., 2018).

Постійний міжнародний реєстр даних більш ніж 25 тис. пацієнтів ETNA-AF (лікування едоксабаном у рутинній клінічній практиці осіб із неклапанною ФП) надав додаткову інформацію про ефективність та безпеку едоксабану в реальних умовах (Lip, 2019; de Groot et al., 2021).

Висновки

Аналіз 12 підгруп пацієнтів із високим ризиком у дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 підтверджує сприятливі клінічні результати при використанні едоксабану порівняно із варфарином у широкого кола вразливих хворих. Проводити великі рандомізовані клінічні випробування з достатньою потужністю для кожної з даних підгруп високого ризику є недоцільним, тож вторинний аналіз найбільшого із таких досліджень має допомогти у прийнятті клінічних рішень при веденні цих складних пацієнтів.

Оскільки недостатнє використання антикоагулянтів у пацієнтів із ФП групи високого ризику залишається поширеним явищем, заміна варфарину ефективними та безпечнішими альтернативами, як-от едоксабан, є вдалою нагодою покращити клінічні результати.

Підготувала **Олександра Демецька**

**ДАЙДЖЕСТ****КАРДІОЛОГІЯ****Реанімація у «польових умовах» сторонніми спостерігачами збільшує виживання при раптовій зупинці серця, пов'язаній зі спортом**

Як свідчать результати вчених із Паризького університету (Франція), рівень виживання після зупинки серця, пов'язаної зі спортом, за останні 12 років зріс майже втричі. Значною мірою це сталося за рахунок збільшення використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів та серцево-легеневої реанімації.

Протягом останніх років французькі експерти розгорнули стратегії зменшення тягаря зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Наприклад, 2007 р. у Франції було впроваджене законодавство, яке дозволяє неспеціалістам використовувати автоматизовані зовнішні дефібрилятори.

На основі даних Французького національного інституту охорони здоров'я та медичних досліджень вчені оцінювали динаміку захворюваності, догоспітальне ведення та виживання при виписці з лікарні після зупинки серця, пов'язаної зі спортом. Під наглядом перебували суб'єкти віком від 18 до 75 років протягом шести послідовних дворічних періодів між 2005 та 2018 рр.

Дослідження виявило 377 випадків зупинки серця, пов'язаної зі спортом, із яких 20 сталося серед молодих спортсменів (5,3%). Решта відбулися серед прихильників оздоровчих видів спорту середнього віку. Не було виявлено суттєвих відмінностей у середньому віці жертв, частці чоловіків та поширеності захворювань серця в анамнезі (медіана віку хворих становила 49,6 року; 95,2% – чоловіки). Причини виникнення зупинки серця, пов'язаної зі спортом, були визначені у 61% випадків і включали ішемічну хворобу серця (68,7%), неішемічні структурні захворювання серця (16,9%), патології провідної системи серця (9,6%).

Протягом останнього дворічного періоду спостереження було виявлене різке збільшення застосування серцево-легеневої реанімації сторонніми спостерігачами (94,7% за останній період vs 34,9% на першій стадії) та використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів (28,8 і 1,6% відповідно).

Серед 54,4% випадків зупинки серця, що виникли у спортивних закладах, рівень серцево-легеневої реанімації досяг 97,9% за останні два роки порівняно із 50% на початку дослідження. Використання автоматизованих зовнішніх дефібриляторів досягло 34,9% протягом останнього періоду дослідження порівняно із 3,1% спочатку. Загальна виживаність після виписки з лікарні становила 66,7% за останній 2-річний період, тоді як у перший період – 23,8%. Дослідники переконані, що ключем до поліпшення виживаності після раптової зупинки серця,

пов'язаної зі спортом, є обізнаність, і клініцисти можуть зіграти певну роль, інформуючи пацієнтів про те, як розпізнати раптову зупинку серця та як зарадити, якщо вона станеться на очах. Своєю чергою люди мають знати, що при появі болю або дискомфорту в грудях слід звернутися до лікаря, перш ніж відновити заняття спортом.

За матеріалами www.medscape.com

Спеціальні перекуси знижують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

Нове рандомізоване перехресне дослідження показує, що люди, які вживали спеціально розроблені перекуси з високим вмістом певних інгредієнтів, як-от клітковина, фітостерини та антиоксиданти, знижували рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) навіть за відсутності інших змін у режимі харчування або способі життя.

Дослідники із клініки Мейо (США) рандомізували 54 дорослих для вживання спеціально розроблених перекусів або звичайних снєків із продуктового магазину, які були подібними за калорійністю та складом. Учасників було проінструктовано вживати перекуси двічі на день на заміну того, що вони звикли їсти зазвичай, і не вносити інших змін у дієту чи спосіб життя. Жоден із пацієнтів не отримував статини ані до, ані під час періоду дослідження. Через перші чотири тижні настала 4-тижнева пауза, після чого початкова контрольна група перейшла на спеціально розроблені перекуси, тоді як експериментальна група почала отримувати звичайні снєки.

Рівень ХС ЛПНЩ знизився майже на 9%, а загального ХС – на 5% у тих, хто отримував «лікувальні» перекуси, порівняно з тими, хто вживав звичайні продукти. При цьому деякі учасники зазнали зниження рівня ХС ЛПНЩ на понад 20%. Як зазначив провідний автор дослідження, консультант Відділу профілактичної кардіології Департаменту серцево-судинної медицини клініки Мейо Стівен Копецький, ґрунтуючись на результатах дослідження, можна дійти висновків, що підхід «їжа як ліки» розширює можливості для медичних працівників і пацієнтів. Адже чимало осіб, які або не бажають, або не мають нагоди приймати статини, можуть керувати своєю гіперліпідемією за допомогою реалістичних втручань на основі їжі.

За матеріалами www.medscape.com

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів при COVID-19

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і легенева емболія (ЛЕ) є проявами одного захворювання під назвою венозна тромбоемболія (ВТЕ), яка становить серйозну проблему для охорони здоров'я й залишається предметом обговорення в клінічній медицині, що зачіпає лікарів усіх спеціальностей. Щорічна частота венозних тромбозів становить 0,1-0,3% на рік, у європейській популяції вони трапляються в 1-2 осіб на 1000 випадків [1-6].

Симптоматичну тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) має приблизно третина пацієнтів із венозним тромбозом [7].

ЛЕ – найсерйозніший прояв ТГВ, адже є тяжким і потенційно смертельним захворюванням. Виживання через 3 міс. після випадку ЛЕ становить лише 62,8%, що набагато нижче, ніж після ТГВ (91,9%) [8]. Летальність протягом 30 днів у пацієнтів із ЛЕ вища за таку в пацієнтів із ТГВ (9,7% проти 4,6% відповідно). Найчастіше ЛЕ виникає як ускладнення вираженого клінічного прояву чи «тихого» ТГВ нижніх кінцівок. Епідеміологію ЛЕ важко визначити, бо вона може залишатися безсимптомною й бути діагностованою випадково.

Історичні аспекти

Давно було відомо, що кров людини може утворювати згустки, виходячи з кровоносного русла. На це звертали увагу у своїх працях давньогрецький лікар і філософ Гіппократ (близько 460-377 рр. до н. е.) та давньоримський медик Клавдій Гален (130-200 рр. н. е.). У трактаті «Про частини тварин» геніальний давньогрецький філософ Аристотель (384-322 рр. до н.е.) вказує на елементи, з яких складаються тварини, зокрема на волокна, під якими мається на увазі фібрин, що утворюється при зсіданні крові. Основоположник патологічної анатомії Джованні Баттіста Морганьї (1682-1771) у класичній праці «Про місцезнаходження та причини хвороб, виявлених анатомом» першим описав згустки крові, утворені всередині судини та припустив, що існує взаємозв'язок між легеневою патологією й ураженням. Подібні дослідження проводили шотландський хірург Джон Гантер (1728-1793), французький патологоанатом Жан Крювельє (1791-1874) й австрійський лікар Карл фон Рокитанський (1804-1878).

У роботі видатного французького медика Рене Лаеннека (1781-1826) було описано геморагічний інфаркт легень та висловлено припущення, що тромби нижніх кінцівок є джерелом тромбоемболії в легеневій артерії. Це експериментально довів німецький учений Рудольф Вірхов (1821-1902).

Тріадою Вірхова описуються чинники ризику ВТЕ. Припускають, що венозний тромбоз є результатом принаймні одного з трьох етіологічних чинників: гіперкоагуляції, гемодинамічних змін (застій, турбулентність), пошкодження /дисфункція ендотелію. Від 75 до 96% пацієнтів із ВТЕ мають хоча б один із цих чинників.

Захворюваність і смертність

Захворюваність на ВТЕ у світі становить близько 10 млн випадків на рік. є дані, які показують: щорічно понад пів мільйона смертей у Європі та понад 300 тис. у США пов'язані з венозним тромбозом. Але є підстави вважати, що рівень захворюваності та загальна кількість випадків можуть бути значно вищими. ТГВ сам собою не часто призводить до смерті, що підтверджують звіти Національного центру статистики охорони здоров'я США, тоді як ЛЕ відповідала за набагато більше смертей [9, 10]. ЛЕ часто не діагностується й тому справжня смертність, очевидно, суттєво вища. Дані епідеміологічних досліджень на рівні угруповань підтверджують, що приблизно кожна п'ята людина помирає від ЛЕ практично відразу, а 40% – протягом 3 міс. [11, 12]. Багато хто з пацієнтів, які вижили, страждатимуть усе життя з ризиком виникнення ще одного

епізоду. У 30% тих, у кого було зафіксовано ТГВ, є ймовірність повторення епізоду в найближчі 10 років із найбільшим ризиком у перші 2 роки [13, 14].

Рецидив імовірніший, якщо початковий епізод був «спонтанним», тобто не спровокованим (часто разові події). Пацієнти із симптоматичною ЛЕ схильні до вищого ризику рецидиву ВТЕ порівняно з пацієнтами із симптомами лише ТГВ [15]. Із досі незрозумілих причин ризик рецидиву ВТЕ вищий у чоловіків, аніж у жінок.

Визначення понять

ТГВ передбачає утворення одного або кількох згустків крові (тромбів), що утворюються в одній із великих вен, найчастіше в нижніх кінцівках [16]. Згустки можуть спричинити часткове або повне припинення циркуляції у вені, що призводить до набряку, болю в ногах, зміни кольору або почервоніння ураженої ділянки, виразок [17-20].

Найсерйознішим ускладненням, яке виникає внаслідок ТГВ, є ТЕЛА, що трапляється більш ніж у третини пацієнтів [21].

Ембол – це будь-який сторонній матеріал у судинній системі, який може застрягти в судині та блокувати її просвіт. До них належать атероматозні бляшки, розростання на серцевих клапанах, фрагменти пухлини, навколоплідні води, повітря та жир. Понад 90% великих емболів походять із тромбів. Емболія виникає, коли ембол блокує кровообіг. Симптоми тромбозу й емболії можуть відрізнятися залежно від локалізації та типу закупорювання тромбом глибоких вен.

Утворення тромбів

Згусток крові утворюється тоді, коли клітини накопичуються на стінці пошкодженої кровоносної судини, щоб захистити її та зупинити кровотечу. У фізіологічних умовах після загоєння рани тромб розчиняється. В іншому випадку згусток може відірватися й порушити прохідність судини. Подібно тромби утворюються випадково. Сформований тромб може відокремлюватися від місця свого утворення й переноситися током крові спочатку в нижню порожнисту вену, потім у праве передсердя, правий шлуночок і, нарешті, обтурувати структури артеріального русла легень. Основним джерелом тромбів є система нижньої порожнистої вени (близько 85%).

Значно рідше тромби утворюються в системі верхньої порожнистої вени (1,3-1,7%). Найчастіше місцем утворення тромбу служать вени гомілки. Найбільшу небезпеку становлять так звані флотувальні (англ. floating – плавальні) тромби (рис. 1).

Поінформованість громадськості про ВТЕ залишається досить низькою. Деякі мають лише базові знання про її симптоми та чинники ризику порівняно з іншими основними судинними захворюваннями, як-от інфаркт міокарда й інсульт. Знання чинників, що спричиняють виникнення ВТЕ, дасть можливість надалі здійснювати цілеспрямовану профілактику та призначати адекватне лікування.

Чинники ризику тромбозу глибоких вен

● Тромбоз і тромбоемболія в анамнезі, тромбофілія: люди із сімейним анамнезом тромбоутворення можуть мати вищий ризик їх розвитку. Крім того, наявність одного тромбу збільшує ймовірність розвитку іншого.

● Травми: серйозне ушкодження глибокої кровоносної судини. Наприклад, після перелому кістки або автомобільної аварії.

● Імобілізація (у зв'язку з госпіталізацією, відновленням після травми, тривалого постільного режиму або паралічу): люди, які протягом довгого часу ведуть малорухливий спосіб життя, мають вищий ризик.

● Вагітність: вагітні вразливіші до утворення тромбів. Окрім того, дуже рідко може розвинути-ся такий небезпечний для життя стан, як емболія навколоплідними водами. Ризик найвищий у III триместрі вагітності та через 6 тиж. після пологів (у 60 разів вище через 3 міс. після пологів, якщо порівнювати з невагітними). Екстракорпоральне запліднення збільшує ризик розвитку ВТЕ.

● Гормональна замісна терапія: в жінок у постменопаузі, які отримують замісну гормональну терапію.

● Рак: є добре відомим чинником ризику ВТЕ. Найвища ймовірність ВТЕ для онкогематології, раку легень, шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, а також головного мозку. Загальний ризик ВТЕ в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в 4 рази вищий, аніж у популяції. Пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають у 6 разів вищий ризик ВТЕ порівняно зі здоровою популяцією.

● Хірургія та пов'язані з нею стани: хірургічні процедури, особливо операції на стегні, тазі чи коліні, підвищують ризик утворення тромбу.

● Деякі лікарські препарати (протизаплідні пігулки, замісна гормональна терапія, тамоксифен, еритропоетин).

● Літній вік: особливо особи віком понад 65 років.

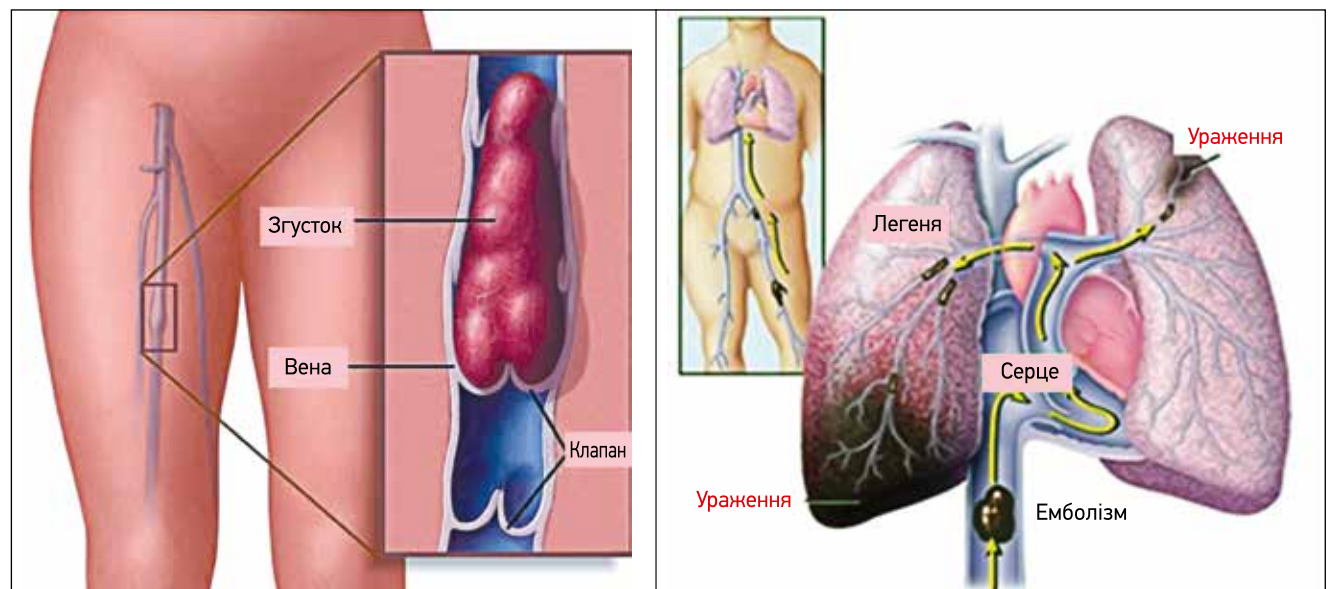


Рисунок 1. Утворення тромбу у вені та його переміщення в серце та легені

- Нефротичний синдром.
- Серцева недостатність.
- Попередні ТГВ чи ЛЕ.
- Ожиріння.
- Куріння.

Чинники ризику легеневої емболії

● Повітря у вені: потрапляння повітря в кровоносну судину може спричинити утворення емболу.

● Сторонні предмети в організмі: будь-який сторонній предмет, наприклад уламок або куля, потенційно може потрапити в кровonosні судини та спричинити закупорювання.

● Інфекція: деякі інфекції можуть зумовлювати проникнення шкідливих патогенів і призводити до обтурації кровonosних судин.

● Септична емболія: септична емболія легеневого русла зазвичай пов'язана з ендокардитом у правих відділах серця. Чинники ризику включають внутрішньовенне введення препаратів та інфіковані катетери або електроди кардіостимуляторів. Інші причини включають септичні тромби з мигдалин, а також яремної, зубної й тазової ділянок.

● Жирова емболія: емболізація жировою тканиною відбувається практично в усіх пацієнтів із переломами таза чи трубчастих кісток. Окрім того, емболія може бути зумовлена інфузією ліпідних препаратів, жировою хворобою печінки, панкреатитом, ліпосакцією.

● Повітряна емболія: найчастіше це ускладнення маніпуляцій із центральними венозними та гемодіалізними катетерами.

● Емболія амніотичної рідини: амніотична емболія – рідкісне, але дуже небезпечне ускладнення, унікальне для вагітності. Найімовірніший механізм полягає в тому, що при пологах амніотична рідина потрапляє у вени матки під тиском або коли плацента відшарована чи травмована втручанням. Наслідком цього є те, що легеневі судини закриваються клітинами й меконієм, спричиняючи запальну реакцію та виділяючи активні метаболіти. У більшості пацієнток розвиваються судоми. Відзначається висока смертність (близько 21%).

● Емболія тканиною пухлини: легеневі внутрішньосудинні пухлинні емболи виявляються у 26% автопсій пацієнтів із солідними новоутвореннями (діагноз рідко встановлюється прижиттєво). Найчастіші причини – рак простати, травневої системи, печінки та молочної залози. Хоча більшість ЛЕ відбувається у хворих на рак товстої кишки, легень і простати, найвищий відносний ризик ВТЕ при мієломній хворобі, раку головного мозку, підшлункової залози. У поодиноких випадках емболії створюються штучно, щоби зменшити приплив крові до ракової пухлини.

● Нетромботична ЛЕ: різні типи клітин, як-от адипоцити, гемопоетичні та пухлинні клітини, трофобласт, бактерії, гриби, паразити, чужорідні матеріали, газ.

Наслідки легеневої емболії

- Масивна ЛЕ (зниження кровотоку >60%) – швидко призводить до смерті (раптова смерть). Зазвичай це довгі тромби, що потрапляють із вен ніг.
- Велика ЛЕ – ураження судин середнього розміру. Пацієнти із задишкою, кашлем, мокротинням із плямами крові, болем у грудях, запамороченням, непритомністю, шоком, колапсом.
- Мала ЛЕ – закупорювання дрібних периферичних легневих артерій. Безсимптомна чи незначна задишка. Рецидивні незначні ЛЕ призводять до легеневої гіпертензії. Можуть залишитися непоміченими.

Чинники ризику ВТЕ диференціюють на сильні, проміжні та слабкі (табл. 1) [22].

Основні відмінності тромбозу й емболії представлено в таблиці 2.

Тромбоемболія та COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається глобальною пандемією з 2019 року зі зростанням показників смертності та захворюваності. Кількість виявлених у світі осіб, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, за даними американського

Таблиця 1. Чинники ризику ВТЕ		
Сильні	Проміжні	Слабкі
Перелом (стегна чи ноги)	Артроскопічна хірургія коліна	Постільний режим (понад 3 дні)
Хірургічна операція на стегні чи коліні	Хіміотерапія	Нерухомість через сидіння (наприклад, поїздка автомобілем понад 8 год)
Загальна хірургія	Хронічна серцева та дихальна недостатність	Вік
Пошкодження спинного мозку	Гормональна терапія	Лапароскопічна хірургія
	Рак	Ожиріння (індекс маси тіла – понад 40 кг/м²)
	Інсульт	Варикозне розширення вен
	Вагітність / післяпологовий період	Вагітність / допологовий період
	Попередня ВТЕ	
	Тромбофілія	

Таблиця 2. Порівняння тромбозу й емболії		
Параметр порівняння	Тромбоз	Емболія
Значення	Тромб – це згусток крові, що утворюється всередині системи кровообігу, який може перешкоджати кровотоку. Тромбоз – це утворення тромбу в кровonosній судині, що призводить до блокування кровотоку. Тромбоз належить до утворення тромбів у ділянках, де тромби не потрібні з медичного погляду	Ембол – це згусток крові, жирові відкладення, пухирці повітря тощо, які переносяться кровотоком доти, доки не осідають у кровonosній судині. Емболія – це коли згусток крові (повний або його частина) відокремлюється від свого місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла. Емболія переважно належить до заблокованої кровonosної судини
Утворення	Згусток крові, який утворюється в системі кровообігу	Згусток крові, що переміщується кровonosними судинами. При емболії згусток проходить кровonosними судинами, перш ніж досягне судини меншого розміру
Кровообіг	У разі тромбозу кровообіг знижений	У разі емболії кровообіг повністю перекривається
Розмір	Тромбоз має великий розмір	Емболія менша, бо це частина тромбозу
Причини	Завжди спричиняється компонентами крові, як-от тромбоцити, фібрин і клітинні елементи	Емболія переважно спричиняється тромбозом (90% відбуваються через тромб). Іншими причинами можуть бути повітря, інфекційні частинки та ін.
Маса	При тромбозі маса нерухома	При емболії маса вільно плаває
Типи	Артеріальний і венозний тромбоз, ТГВ. Артеріальний тромбоз може спричинити нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад. Венозний тромбоз призводить до набряку, болючості в гомілці, почервоніння шкіри в задній частині ноги, а також відчуття тепла в шкірі	Залежно від локалізації може спостерігатися кілька типів емболії. Це тромбоемболія легеневої артерії, головного мозку та сітківки. ЛЕ – це закупорювання легеневої артерії емболом ТГВ. Емболія головного мозку може спричинити ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку в головному мозку. Емболія сітківки виникає через закупорювання артерій сітківки ока
Симптоми	Ускладнює рух крові кровonosними судинами, зумовлюючи тромбоз. Закупорювання кровonosних судин тромбом може спричинити біль, почервоніння, набряк, нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад	Емболії в кровonosних судинах головного мозку, серця чи легень можуть бути фатальними. Закупорювання кровonosної судини емболом може спричинити кашель, задишку, надмірне потовиділення, нерегулярне серцебиття та біль у грудях

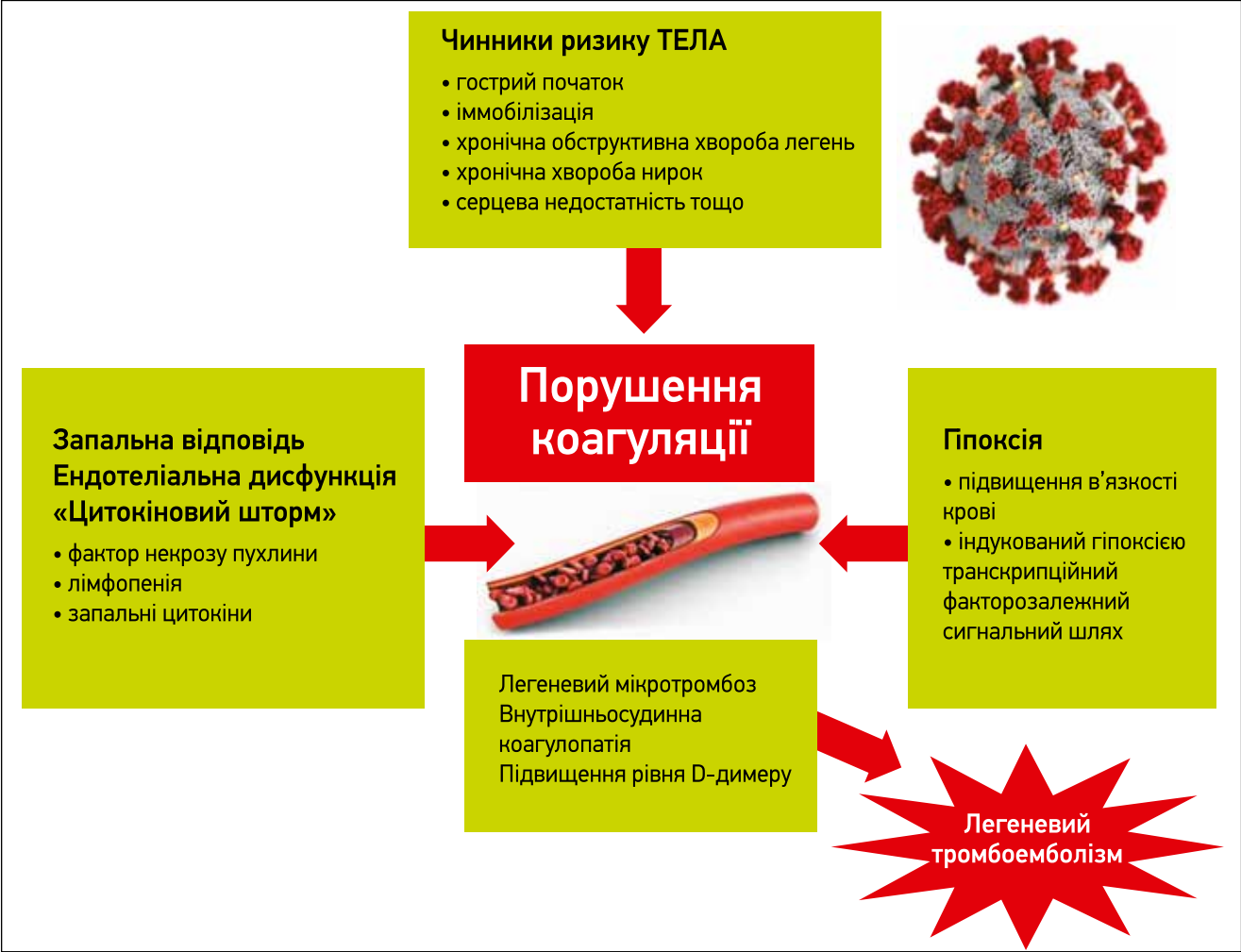


Рисунок 2. Можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі порушення гемостазу в пацієнтів із COVID-19

Продовження на наст. стор.

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія:
схожі, але різні. Специфічність проявів при COVID-19

Початок на стор. 20

Університету Джонса Гопкінса, на середину січня 2022 року становила 335 424 530. При цьому зафіксовано 5 573 790 летальних випадків [23].

На початку пандемії пацієнти з COVID-19 (особливо у відділенні інтенсивної терапії) мали збільшення часу зсідання крові або тромбоз. Це проявлялось як ТГВ чи ТЕЛА. Крім венозних тромбів, також було виявлено: в пацієнтів із COVID-19 відзначається тромбоз артерій головного мозку, що спричиняє інсульт й утворення тромбів у кровоносних судинах, які живлять серцевий м'яз. Тромбоемболічні ускладнення (ТГВ, ТЕЛА, тромбоз підшкірних вен) у період пандемії COVID-19 набули особливої актуальності не тільки як одні з ключових чинників тяжкого перебігу та несприятливого прогнозу у хворих, але і як новий чинник ризику ВТЕ після одужання. ВТЕ є найчастішим ускладненням COVID-асоційованої коагулопатії [24-27].

Механізми розвитку гіперкоагуляції при COVID-19

Виділяють два основні фенотипи пацієнтів із тромботичними ускладненнями при COVID-19:

- 1) пацієнти зі «звичайною» ВТЕ;
- 2) пацієнти з легенеvim мікротромбозом, який може бути результатом локальної гіперкоагуляції.

Механізми, що лежать в основі коагулопатії, індукованої COVID-19, можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються в пацієнтів із гострим синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) крові та сепсисом (табл. 3).

Прямі та непрямі патологічні наслідки COVID-19, як-от тяжка гіпоксія, супутні захворювання та пов'язана з ними органна дисфункція, спричиняють порушення гемостазу [28]:

- 1) гіпоксія (збільшення в'язкості крові);
- 2) ендотеліальна дисфункція (підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів, тканинного фактора, комплементу, вивільнення цитокінів);
- 3) «цитокіновий шторм» зумовлює активацію зсідання крові, підвищуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що спричиняють виникнення тромбоемболій (рис. 2).

Існує кілька механізмів, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 може спричинити тромбоз мікро- та макросудин, включаючи цитокіновий шторм з активацією лейкоцитів, ендотелію та тромбоцитів. Унаслідок цього відбуваються активація тканинного фактора, утворення тромбіну та фібрину, порушення коагуляції з дисбалансом PAI-1, інгібітора шляху тканинного фактора й активованого протеїну С, які стимулюють утворення фібрину й обмежують фібриноліз (рис. 3) [29].

Таблиця 3. Відмінності в лабораторних і клінічних даних у пацієнтів із COVID-19, гострим ДВЗ-синдромом і сепсисом			
Лабораторні та клінічні дані	Коагулопатія при COVID-19	Гострий ДВЗ-синдром	Сепсис-індукована коагулопатія
Кількість тромбоцитів	↔	↓↓↓	↓↓
Активований частковий тромбопластиновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑
Протромбіновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑↑
Фібриноген (концентрація)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓
D-димер (концентрація)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Епізоди кровотечі	Дуже рідко	Поширені, часто серйозні	Рідко
Епізоди мікротромбозів	Дуже поширені, особливо в мікроциркуляторному тракті легень	Поширені в початковій фазі до коагулопатії споживання	Поширені, призводять до гіпоксії й органної недостатності
Ураження органів	Зазвичай уражаються лише легені	Поліорганна недостатність	Поліорганна недостатність

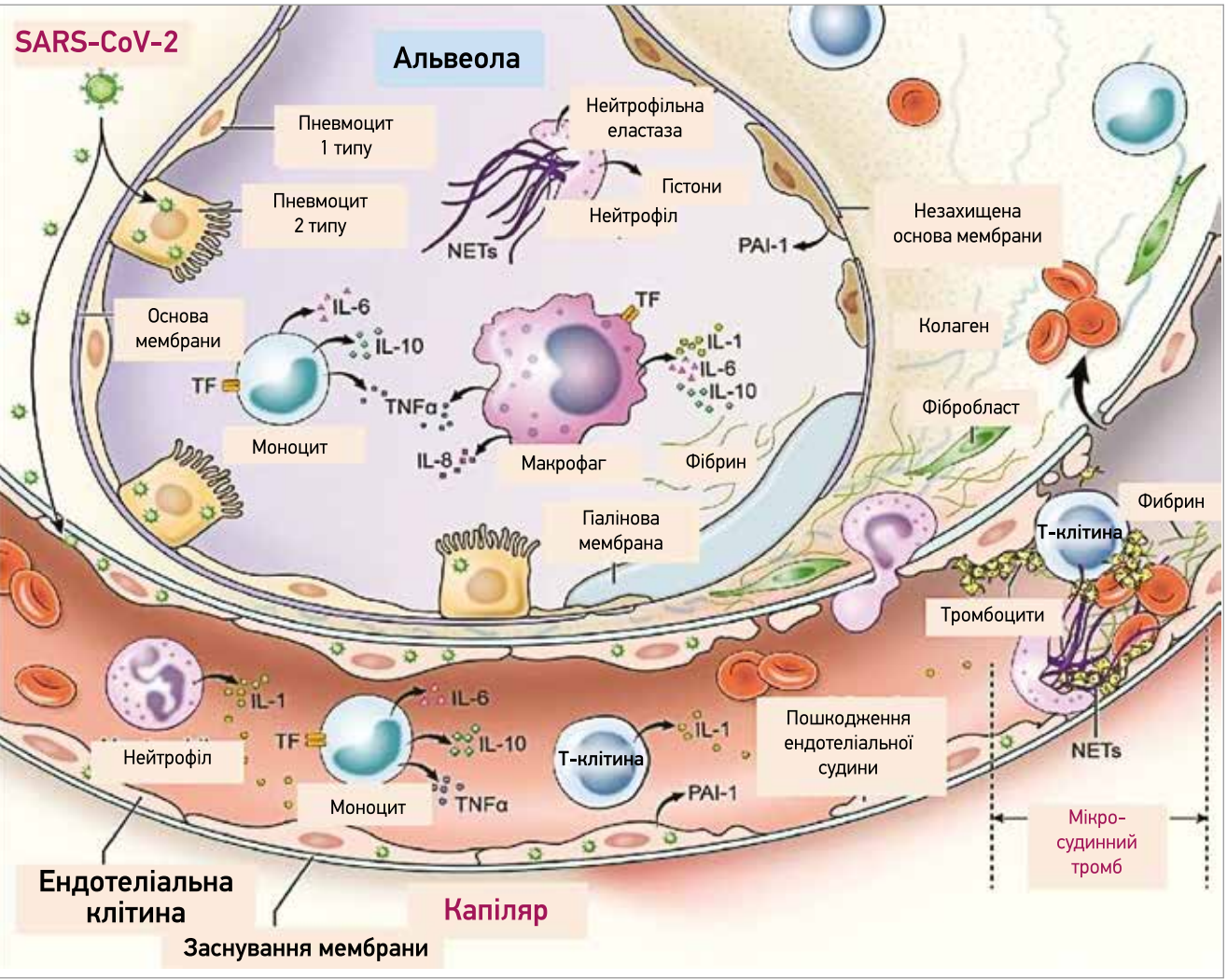


Рисунок 3. Механізми коагулопатії й імунної активації при COVID-19

Висновки

➡ **Схожість між тромбом та емболом:**

- 1) належать до згустків крові;
- 2) виникають усередині кровоносної системи;
- 3) можуть блокувати просвіт кровоносних судин.

➡ **Основні відмінності між тромбозом та емболією:**

- при тромбозі тромб утворюється в кровоносній судині, котра блокує кровообіг, тоді як у разі емболії або весь згусток крові, або його частина відокремлюється від фактичного місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла;
- тромбоз триває кілька днів, емболія триває кілька хвилин;
- симптоми тромбозу менш серйозні на відміну від емболії;
- при тромбозі кровообіг зменшується, натомість у разі емболії кровообіг повністю припиняється;
- тромбоз більший за розміром порівняно з емболією;
- при тромбозі тромб утворюється всередині системи кровообігу, тоді як у разі емболії згусток крові проходить кровоносними судинами.

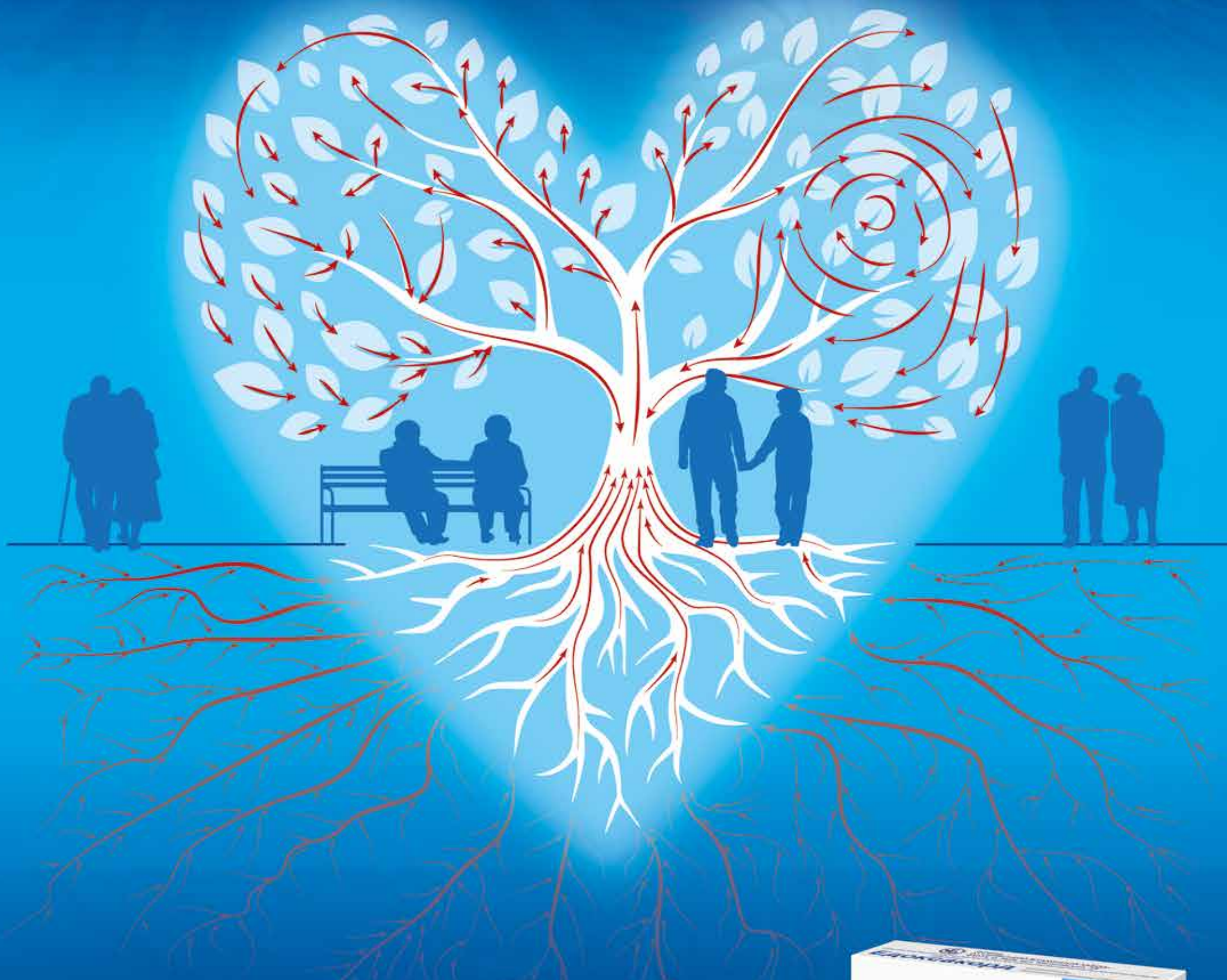
COVID-19 супроводжується серйозними порушеннями зсідання крові, що реалізуються тромботичними епізодами в різних відділах судинного русла. Тромботичні ускладнення COVID-19 включають ВТЕ, мікрovasкулярні тромбози. Потенційний механізм полягає в пошкодженні ендотелію, гіперкоагуляції та запаленні. Тяжкий перебіг COVID-19 істотно збільшує ризик тромбозів порівняно з іншою патологією

Список літератури знаходиться в редакції

Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03 від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження: Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РОЗУЛІП® ПЛЮС

розувастатин + езетиміб



ПОДВІЙНИЙ контроль холестерину



- Додавання езетимібу в 4 рази ефективніше знижує ХС ЛПНЩ, ніж подвоєння дози розувастатину*
- У 2 рази більше пацієнтів досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ у порівнянні з розувастатином*
- Додавання езетимібу до терапії статином знижує ризик кардіоваскулярних подій**

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

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

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності.

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

Р.П. №UA/16808/01/01, UA/16807/01/01. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної практики.

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

