



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 4 (95)
2024 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639



Докторка медичних наук,
професорка

Єлизавета Студіна

**Больовий синдром:
ключові ревматологічні
знахідки та початок
лікування**

Читайте на сторінці **3**



Докторка медичних наук

Марія Черська

**Переваги комбінації бета-
блокаторів та антагоністів
кальцію у лікуванні
артеріальної гіпертензії**

Читайте на сторінці **32**



Доктор медичних наук,
професор

Олег Сичов

**Модуляція енергетичної
гнучкості міокарда –
новий шлях поліпшення
лікування ішемічної
хвороби серця**

Читайте на сторінці **45**



Докторка медичних наук,
професорка

Віра Целуйко

**Сучасні методи
корекції дисліпидемії
при цукровому діабеті**

Читайте на сторінці **51**



Докторка медичних наук,
професорка

Лариса Єна

**Поліфармація
у геріатричній
практиці**

Читайте на сторінці **53**

Адаптол®

темгіколурил

Відбій тривоги!

**45 років застосування –
безпека, перевірена часом**

Адаптол®
300 мг (100) капсули
Temgicolurilum
20 капсул

Адаптол®
300 мг (100) таблеток
Temgicolurilum
20 таблеток

№1

- ✓ Вже через 30 хв після прийому зменшує тривожність¹
- ✓ Не має негативного впливу на серцево-судинну систему^{1,2}
- ✓ Не викликає звикання та синдрому відміни¹

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Адаптол® (Adaptol®). Діюча речовина: темгіколурил; 1 капсула містить темгіколурилу 300 мг; 1 таблетка містить темгіколурилу 500 мг; Лікарська форма. Капсули, таблетки. Фармакотерапевтична група. Психоаналептики та інші психостимулятори і ноотропні лікарські засоби. Темгіколурил. Код АТХ N06BX21. Показання. Неврози та неврозоподібні стани, що супроводжуються роздратуванням, емоційною лабільністю, відчуттям тривожності та страху. Для поліпшення переносимості нейролептиків або транквілізаторів з метою усунення спричинених ними соматовегетативних та неврологічних побічних ефектів. Кардіопатії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинної залежності як засіб, що зменшує потяги до куріння. Протипалювання. Підвищена чутливість до темгіколурилу або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. Побічні реакції. З боку нервової системи: рідко – запаморочення. З боку серцево-судинної системи: рідко – зниження артеріального тиску. З боку шлунково-кишкового тракту: рідко – диспептичні розлади (в тому числі нудота, блювання, діарея). У такому випадку слід знизити дозу лікарського засобу. З боку дихальної системи: рідко – бронхоспазм. З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – після прийому великих доз можливі алергічні реакції (в тому числі шкірні висипи, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк). У разі алергічної реакції прийом препарату припинити. Загальні порушення: рідко – зниження температури тіла, слабкість. При зниженні артеріального тиску та/або температури тіла температура тіла може знизитися на -1,5 °С при прийомі препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакокінетика. Фармакодинаміка. Діюча речовина лікарського засобу Адаптол® – темгіколурил за хімічною структурою є близькою до природних мелатонінів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входить до складу біохімічної структури. Адаптол® має помірну трансклінічну (анксиолітичну) активність, знімає або послаблює потяги неспокое, тривожність, страх, внутрішнє емоційне напруження та роздратування. Заспокійливий ефект препарату не супроводжується міорелаксацією та порушенням координації рухів. Крім заспокійливої, Адаптол® проявляє ноотропну дію. Препарат покращує когнітивні функції, підвищує увагу і розумову працездатність, не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних розладів – марення, патологічну емоційну активність. Адаптол® має антиоксидантну активність, тому діє як мембраностабілізатор, адаптоген та церебропротектор при оксидантному стресі різного генезу. Адаптол® діє на активність структури, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційної зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромераторні системи – ГАМК, холін, серотонін – та адренергічну, що сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не надає периферичної адренергічної дії. Препарат має нормостенні властивості. Адаптол® полегшує нікотинну абстиненцію. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Олайнфарм»/JSC «Oлайнфарм». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Руніціу 5, Олайне, LV-2114, Латвія/5 Rūnīču street, Oļaine, LV-2114, Latvia.

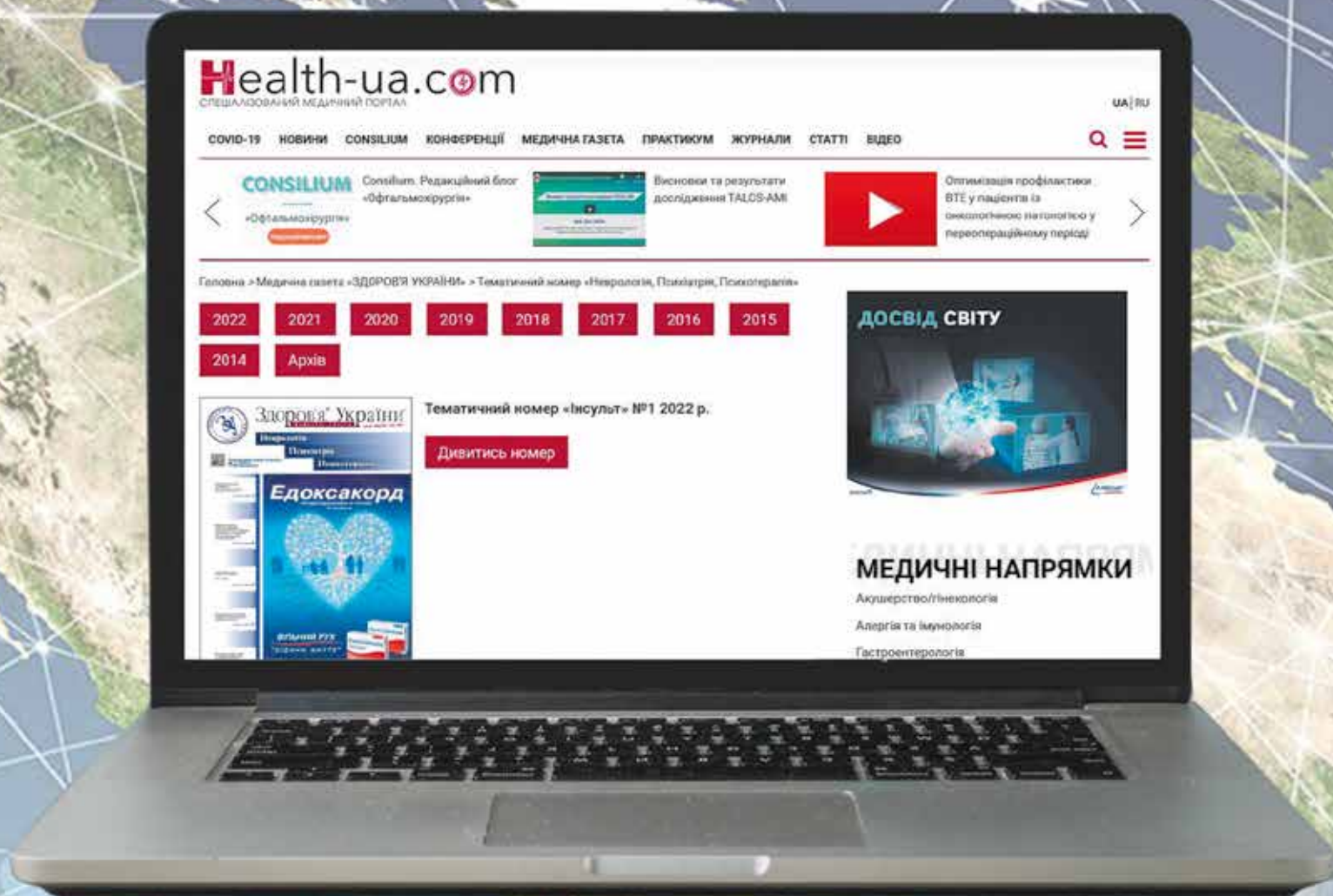
*Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Адаптол®.
**Джерело: RxTest, Proxima Research Q1-3 2023.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Адаптол® 300 мг від 29.07.2023 № 1380, РП № UA/2785/02/01, 500 мг від 29.07.2023 № 1380, РП № UA/2785/01/01.
2. Черняк С.В. та ін. Стрес та артеріальна гіпертензія. Застосування Адаптолу в комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. // Міжнародні огляди: клінічна практика та здоров'я. – 2. – 2019.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозиумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилки при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Славуцького, 13, кабінет 211, моб.: +380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@oainfarm.com. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Mariya.Babenko@oainfarm.com. Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського 119, офіс 34.



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

* Наклад із 10.05.2022 р.

Тематичний номер
Виходить 6 разів на рік



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



Больовий синдром: ключові ревматологічні знахідки та початок лікування

За матеріалами навчального циклу «Академія сімейного лікаря» (21-22 травня 2024 року)

Під час масштабного навчального онлайн-проєкту були розглянуті найважливіші питання діагностики та лікування пацієнтів із різними захворюваннями, зокрема больовим синдромом. Керівниця навчального центру «Інститут ревматології», д.мед.н., професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна висвітлила аспекти диференційної діагностики й терапії больового синдрому на прикладі обговорення клінічних випадків ревматологами, сімейними лікарями та лікарями інших спеціальностей.

Поширеність больового синдрому зростає із кожним роком. Так, у 2020 р. на біль у попереку скаржилися 619 млн пацієнтів. За прогностичними даними, у 2050 р. на біль у поперековому відділі хребта страждатиме 843 млн осіб. Стандартизований за віком показник років, прожитих з інвалідністю, становить 832 на 100 тис. років. Відзначено, що роки, прожиті з інвалідністю, пов'язані з професійними факторами, курінням та високим індексом маси тіла (ІМТ) (Ferreira et al., 2023).

Клінічний випадок № 1

Пацієнт віком 35 років, звернувся зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта та ранкову скутість упродовж 5-10 хв. Інтенсивність болю протягом дня оцінює на 4-5 балів за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), звернувши увагу на його зменшення у положенні лежачи. Відзначає, що інтенсивність болю посилилася після припинення занять у басейні приблизно три місяці тому. На момент звернення приймає Диклоберл із позитивним терапевтичним ефектом.

Два роки тому в пацієнта діагностовано спондилоартрит (СпА), позитивний результат типування HLA-B27 (HLA-B27+), двобічний сакроіліїт, артрита гомілково-стопних суглобів, ахілобурсит зліва, функціональну недостатність суглобів (0). Із лікувальною метою отримує адалімумаб у дозі 40 мг підшкірно один раз на два тижні протягом останніх двох років.

Об'єктивно на сьогодні: візуально суглоби не змінені, тест Шобера – 3 см (норма). Лабораторно: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (СРБ) у нормі. У межах скринінгової оцінки стану хребта пацієнтові проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ), за допомогою якої виявлено звуження крижово-клубових з'єднань (ККЗ), множинні протрузії та екструзії в усіх відділах хребта, при цьому ознак ерозивного суглобових щілин, зон набряків кісткового мозку, кутових зон запалення хребта не спостерігається.

Тож, враховуючи механічний характер болю на сьогодні, відсутність запалення лабораторно та на МРТ, пацієнт не потребує корекції базисної терапії, а слід розглянути лікування механічного болю у спині.

Маніфестації СпА

Професорка Єгудіна зауважила, що сьогодні розрізняють аксіальні (акс-СпА) та периферичні (перСпА) маніфестації СпА. До аксСпА відносяться

неренгенографічний та рентгенографічний аксСпА. Проміжне місце між ними займають реактивний, псоріатичний артрит та СпА, асоційований із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), що вражають як суглоби хребта, так і периферичні суглоби (Broft et al., 2018).

Клінічні маніфестації СпА виражаються таким проявом, як:

- аксіальні;
- периферичні;
- екстраартикулярні.

Аксіальні включають запалення ККЗ та хребта: сакроіліїт, спондиліт, артрит фасеткових суглобів, артрита реберно-хребцевих суглобів, а периферичні – периферичні ентезити (ахіліт, плантарний фасциїт), периферичний запальний артрит (олігоартикулярне, з переважним залученням суглобів нижніх кінцівок), дактиліт (теносиновіт та синовіт суглобів кистей та стоп). До екстраартикулярних маніфестацій відносяться псоріаз шкіри, передній увеїт (запалення радужки та/або переднього циліарного тіла), ЗЗК (класичний «недиференційований коліт», хвороба Крона, виразковий коліт).

Усі вищезазначені маніфестації чинять суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнта через біль,

слабкість, скутість суглобів, зниження працездатності, обмеження в соціальному житті (Robinson et al., 2021).

Як визначити тип болю у пацієнта?

Розрізняють механічний, запальний та патологічний типи болю (табл. 1) (Ledford et al., 2017; Will et al., 2018). Джерелом болю у спині (БС) можуть бути травми, інфекції, запалення, пухлини та метастази або біомеханічні порушення (Knezevic et al., 2021).

Проведення диференційної діагностики БС є досить складним, оскільки 97% хворих мають неспецифічний біль у попереку. Це означає, що пацієнт відчуває БС за відсутності певного основного захворювання, яке можна надійно ідентифікувати. У таблиці 2 представлено найчастіші причини болю в поперековому відділі хребта залежно від типу болю.

Візуалізаційні дослідження при БС

1. **Рентгенографія:** застосовується для виявлення дегенеративних захворювань, пролапсу диска, спондилолітезу, переломів і неоплазій, а також для оцінки попередніх хірургічних втручань.

2. **Комп'ютерна томографія (КТ):** застосовується для виявлення дегенеративних захворювань кісток, спондилолітезу, переломів і неправильного зрощення.

Механічний (94%)	Запальний (5%)	Патологічний (1%)
Вік 20-65 років	Вік <40 років	Вік >60 років
Ранкова скутість, зазвичай нетривала	Ранкова скутість, зазвичай тривала	Прогресуюча слабкість
Максимальний біль (скутість) до кінця дня	Максимальний біль (скутість) вночі та рано вранці	Біль у спокої та після відпочинку
Вправи та активність погіршують симптоми	Вправи та активність зменшують симптоми	Системні симптоми
Гострий або хронічний	Хронічний	Онкоанамнез
Рентгенографічно: остеофіти, звуження міжхребцевого диска, зміщення хребців	Рентгенографічно: синдесмофіти, сакроіліїт, анкілоз	Інфекція, фактори ризику остеопорозу, травма

Механічний біль у попереку (97%)	Немеханічне захворювання хребта (1%)	Вісцеральні захворювання (2%)
Розтягнення (70%)	Неоплазія (0,7%): множинна мієлома, метастатична карцинома, лімфома і лейкемія, пухлини спинного мозку, заочеревинні пухлини	Органи малого таза: простатит, ендометріоз, хронічні запальні захворювання органів малого таза
Дегенеративне захворювання (10%): дисків (спондилоз), фасеткових суглобів (остеоартроз)	Інфекція (0,01%): остеомиєліт, септичний дисцит, параспинальний та епідуральний абсцес	Захворювання нирок: нефролітаз, пієлонефрит, перінефральний абсцес
Спондилолітез (2%)	Запальний артрит, часто асоційований із HLA-B27 (0,3%): анкілозивний спондиліт, псоріатичний спондиліт, реактивний артрит, запальні захворювання кишечника	Аневризма аорти
Грижа диска (4%)	Можлива симетрія фасеткових суглобів	Хвороба Педжета
Стеноз хребта (3%)		Патології шлунково-кишкового тракту: панкреатит, холецистит, пенетруюча виразка
Травматичні переломи (<=1%)		
Вроджене захворювання (<=1%): тяжкий кіфоз, виразний сколіоз, можливий перехідний хребець II або IV типу		
Спондилоліт		



Є.Д. Єгудіна

3. **МРТ:** застосовується для виявлення аномалій м'яких тканин. Цей метод слід пропонувати пацієнтам із неврологічним дефіцитом. МРТ – цінний інструмент для виявлення таких станів, як грижа міжхребцевого диска, стеноз хребта, остеомиєліт, дисцит, спінальний епідуральний абсцес, кісткові метастази, арахноїдит і дефекти нервової трубки. МРТ дозволяє виявити запальні зміни у ККЗ, перш ніж вони почнуть проявлятися на звичайному рентгенографічному знімку (Albazli et al., 2021).

Коли пацієнта із БС слід направити до ревматолога?

Як зауважила Єлизавета Давидівна, на сьогодні існують рекомендації, розроблені Консорціумом із дослідження та лікування спондилоартриту (SPARTAN), які дозволяють визначити необхідність направлення дорослих із хронічним БС до лікаря-ревматолога для оцінки аксСпА. Зокрема, пацієнта слід направити до ревматолога, якщо наявні скарги на БС, біль у стегнах чи сідницях тривалістю >3 місяці. При цьому хворий має бути віком менш ніж 45 років із наявними наступними ознаками, які у сумі становлять не менш ніж три бали: сакроіліїт на рентгенографії або МРТ – 3 бали; підвищена ШОЕ або СРБ – 2 бали; HLA-B27 – 2 бали, увеїт – 2 бали; ЗЗК – 1 бал; псоріаз – 1 бал; БС, який добре реагує на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – 1 бал; зменшення БС за допомогою фізичних вправ, а не відпочинку – 1 бал; переміжний біль у сідницях – 1 бал; аксСпА, увеїт, псоріаз або ЗЗК в сімейному анамнезі – 1 бал (Dubreuil et al., 2023).

Чи можна точно діагностувати аксСпА за хронічного БС тривалістю до двох років?

Було проведено дослідження за участю пацієнтів віком до 45 років із ранньою стадією хронічного БС невідомого походження тривалістю ≥3 місяців. Хворим виконували клінічну оцінку, рентгенографію та/або МРТ, серологічне дослідження на HLA-B27.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Основним результатом був діагноз аксСпА через два роки спостереження. У 32% пацієнтів був діагностований аксСпА на вихідному етапі та ще у 30% – через два роки.

Діагноз аксСпА переглянули у 5% учасників, а діагностична невизначеність мала місце у 30%. Найліпшими прогностичними показниками дворічного діагнозу аксСпА були HLA-B27+ і початкова наявність сакроіліїту. Цінність повторної МРТ ККЗ виявилася невеликою, однак показала користь у пацієнтів чоловічої статі з HLA-B27+ (Marques et al., 2024).

Клінічний випадок № 2

Пацієнтка віком 78 років, звернулася зі скаргами на біль у поперековому відділі хребта, що посилювався при зміні положення тіла, кашлі, фізичному навантаженні та зменшувався у стані спокою. Біль виник після невдалого різкого руху. ІМТ – 23 кг/м², курить, алкоголем не зловживає.

Пацієнтка відзначає зменшення інтенсивності болю на тлі приймання Диклоберлу в дозі 100 мг/добу. Результати лабораторних досліджень загального та біохімічного аналізу крові – без відхилень. Рівень 25(ОН)Д – 9 нг/мл, HLA-B27 – позитивний. На знімках МРТ ККЗ виявлено мінімальні зони набряку кісткового мозку. Ознак ерозуювання суглобових щілин немає. Попередній діагноз: аксСпА?

Особливості діагностики аксСпА

Спікерка зазначає, що зміни на МРТ ККЗ, такі як склероз, набряк кістки (певної локалізації), жирові інфільтрації та відсутність ерозій, можуть бути ознакою синдрому перевантаження або стрес-синдрому після пологів, тяжких фізичних навантажень у спортсменів, запалення в органах малого таза та на тлі дегенеративних змін суглобів.

Згідно із класифікаційними критеріями Міжнародного товариства з дослідження спондилоартриту (ASAS), для діагностики аксСпА у пацієнтів віком <45 років із запальним БС мають бути наявні ознаки сакроіліїту при візуалізаційних дослідженнях, ≥1 критерію СпА або HLA-B27+ та ≥2 ознак СпА.

Ознаки сакроіліїту характеризуються наявністю активного гострого запалення на МРТ, типового для сакроіліїту, або рентгенографічного сакроіліїту відповідно до Нью-Йоркських критеріїв. Ознаками СпА є запальний БС, артрит, увеїт, псоріаз, HLA-B27, хороша відповідь на НПЗП, сімейний анамнез СпА, ентезит, дактиліт, ЗЗК, підвищений рівень СРБ. Чутливість критеріїв становить 82,9%, специфічність – 84,4%. Лише візуалізаційні ознаки СпА мають чутливість 66,2% і специфічність 97,3% (Rudawel et al., 2011).

Рекомендації щодо належного використання МРТ ККЗ наступні (Khmelinskii et al., 2018; Lukas et al., 2018):

1. Не слід призначати МРТ ККЗ без клінічної підозри на аксСпА та пацієнтам із хронічним механічним БС, які не відповідають на звичайну терапію.
2. Доцільно призначати МРТ ККЗ, лише якщо є певна попередня ймовірність аксСпА; замовляти зображення T1, T2 і STIR, контраст не потрібен.
3. Не варто ґрунтувати рішення виключно на підставі набряку кісткового

мозку на знімках, це може призвести до гіпердіагностики. Адже такі зміни – не рідкість у здорових добровольців, у разі наявності дегенеративної патології та у спортсменів.

У великому популяційному дослідженні, проведеному з метою оцінки результатів МРТ 793 здорових добровольців віком <45 років (49,4% чоловіків, HLA-B27 – 8,4%), було показано високу частоту запальних і жирових уражень на МРТ, що вказують на аксСпА, особливо у хребті. Це свідчить про обмеження цінності даних МРТ для діагностики та класифікації аксСпА. Зростання частоти змін на МРТ із віком вказує на те, що певну роль можуть відігравати механічні фактори (Baraliakos et al., 2020).

Лікування СпА

Для лікування СпА можна застосувати оновлені рекомендації Американського коледжу ревматології (ACR), Американської Асоціації спондиліту (SAA) та SPARTAN 2019 р., які передбачають дотримання послідовних кроків (ліній терапії).

Терапія 1-ї та 2-ї лінії

Насамперед необхідно визначити активність СпА, що свідчить про стабільне або активне захворювання. У разі активного аксСпА необхідно призначити НПЗП тривало та лікувальну фізкультуру. У разі стабільного аксСпА призначають НПЗП за потреби та лікувальну фізкультуру. За недостатньої відповіді на принаймні два НПЗП у максимально переносимих дозах впродовж одного місяця необхідно додати інгібітори фактора некрозу пухлин (іФНП) тобто провести ескалацію лікування. Загалом ефективність препаратів є зівставною, але в пацієнтів із ЗЗК / рецидивними увеїтами моноклональні антитіла до ФНП мають переваги перед іншими біологічними хворобомодифікувальними антиревматичними препаратами (ХМАРП).

Якщо перебіг хвороби на тлі використання іФНП стабільний, рекомендовано продовжити лікування тільки іФНП. У разі активного аксСпА необхідно призначити НПЗП тривало та лікувальну фізкультуру. За недостатньої відповіді, неефективності або непереносимості терапії до принаймні двох НПЗП у максимальних переносимих дозах впродовж одного місяця необхідно додати іФНП, тобто провести ескалацію лікування. За наявності додаткових маніфестацій, як-от периферичне захворювання, доцільно додати локальні ін'єкції глюкокортикоїдів, синтетичні ХМАРП (сульфасалазин, метотрексат).

Терапія 3-ї лінії

За відсутності позитивного ефекту при застосуванні іФНП розрізняють первинних і вторинних пацієнтів, які не відповідають на лікування.

Первинними вважаються хворі з відсутністю клінічно значущого зменшення активності захворювання через 3-6 місяців терапії. Таким пацієнтам рекомендовано змінити іФНП на інгібітори інтерлейкіну-17 або інгібітори янус-кінази. Вторинними вважаються пацієнти із рецидивом активності СпА після стійкого клінічно значущого поліпшення стану на тлі іФНП, загалом

≥6 місяців. Таким хворим рекомендовано змінити іФНП на інші препарати даної групи (Ward et al., 2019).

Чи доцільно застосовувати НПЗП як лікування 1-ї лінії?

У межах дослідження TICOSPRA 54% пацієнтів не розпочинали лікування біологічними ХМАРП після року спостереження. Отримані результати підтвердили рекомендації ASAS та Європейського альянсу ревматологів (EULAR) 2022 р. щодо менеджменту пацієнтів із аксСпА, що хворі, які скаржаться на біль та скутість суглобів, мають використовувати НПЗП як препарат першої лінії до максимальної дози з огляду на переваги та ризики. Пацієнтам, які добре реагують на НПЗП, у разі потреби бажано використовувати їх безперервно для контролю симптомів (Ramiro et al., 2023).

Доведено, що НПЗП зменшують запалення ККЗ при аксСпА. У дослідженні, яке включало 311 пацієнтів із 34 медичних центрів, учасники припинили застосування НПЗП на термін 1-2 тижні перед проведенням першого МРТ-сканування ККЗ. Перші результати виявилися позитивними щодо набряку кісткового мозку в 50% обстежених. Після поновлення приймання НПЗП друге МРТ-сканування ККЗ через шість тижнів показало негативні результати у 24% пацієнтів. Також було продемонстровано, що НПЗП впливають на ККЗ, якщо наявний сакроіліїт. Приблизно в 1 із 4 хворих спостеріглося зникнення ознак ураження ККЗ на тлі лікування НПЗП.

Менеджмент неспецифічного БС залежить від тривалості больового синдрому. Так, якщо біль триває ≤4 тижнів, він вважається гострим, і в основі лікування лежать підтримання фізичної активності та призначення НПЗП. Пацієнтам із болем тривалістю ≥4 тижнів, що визначається як підгострий або хронічний, рекомендованими є:

- дотримання належної фізичної активності;
- нефармакологічне лікування, як-от акупунктура, когнітивно-поведінкова терапія, програма вправ під керівництвом клініциста;
- фармакологічне лікування: НПЗП, дулоксетин.

Результати метааналізу 18 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), які загалом включали 3478 пацієнтів із гострим неспецифічним БС за тривалості симптомів <12 тижнів, показали ефективне та швидке зменшення симптомів на тлі використання міорелаксантів і НПЗП, тоді як парацетамол не сприяв значному поліпшенню (Baroncini et al., 2023).

Важливість часу початку терапії (зокрема НПЗП) для коригування перебігу болю було продемонстровано згідно із даними систематичного огляду і метааналізу 95 досліджень за участю 17 974 осіб із гострим, підгострим та стійким болем у попереку. У когорті пацієнтів із гострим болем середня оцінка за шкалою ВАШ становила 56 на початку, 26 – через шість тижнів, 22 – на 26-му тижні та 21 – на 52-му тижні. 3-поміж осіб із підгострим болем середній показник за ВАШ був 63 на початку, 29 – через шість тижнів, 29 – на 26-му

тижні та 31 – на 52-му тижні. У хворих зі стійким болем середня оцінка болю за ВАШ становила 56 на початку, 48 – через шість тижнів, 43 – на 26-му тижні та 40 – на 52-му тижні.

За результатами, у пацієнтів із гострим і підгострим болем у попереку спостерігалось суттєве зниження ступеня болю та показника втрати працездатності протягом перших шести тижнів. Однак учасники зі стійким болем у попереку мали високий рівень болю та втрати працездатності з мінімальним поліпшенням із часом. Отже, посилення допомоги особам із гострим та підгострим болем у попереку, які повільно одужують, може бути основним напрямом для зменшення ймовірності переходу болю у постійний (Wallwork et al., 2024).

Переваги німесуліду щодо зменшення запалення та болю

Професорка Єгудіна наголосила, що для лікування гострого болю серед усіх НПЗП одним із найліпших препаратів є німесулід (**Німесил**, компанія «Берлін-Хемі»). Німесил чинить потужний протизапальний та знеболювальний вплив, а також дуже швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), що сприяє його швидкій дії. Крім того, він не спричиняє утворення виразок ШКТ, завдяки відсутності фрагмента карбонової кислоти, та має хондропротекторний ефект (Kress et al., 2016; Бевилакка та співавт., 1993).

У 2021 р. Леоненко та співавт. виконали дослідження, метою якого було визначення особливостей застосування оригінального та генеричних НПЗП у рутинній практиці. Першим етапом було пілотне анонімне опитування 147 стоматологів-практиків із різних областей України.

Отримані результати засвідчили, що:

- 74,1% лікарів надали перевагу оригінальному препарату Німесил;
- 25,9% вважали кращими генеричні препарати німесуліду;
- 11,6% не вбачали різниці між оригінальним засобом та генериком;
- 62,6% відзначали вищу частоту побічних дій генериків порівняно з оригінальними препаратами;
- 68,7% помічали нижчу клінічну ефективність генеричних засобів порівняно з оригінальними щодо зменшення запалення та болю.

На другому етапі дослідження метою було з'ясувати, чому лікарі віддавали перевагу саме оригінальному препарату. Для цього було проведено мікроскопічне дослідження складу оригінального та генеричних НПЗП, що містять гранули німесуліду.

Було відзначено, що у генеричних засобах більше частинок великого розміру порівняно з оригінальними. Це призводить до неповного розчинення препарату в травному тракті, що суттєво впливає на біодоступність німесуліду та, відповідно, знижує клінічну ефективність. Своєю чергою недосягнення клінічного ефекту спонукає пацієнтів приймати вищі дози препарату, що може призводити до розвитку несприятливих реакцій (Леоненко та співавт., 2021).

Основні гальмівні механізми, які беруть участь у багатофакторній дії німесуліду проти запального болю, полягають у тому, що німесулід здійснює інгібування ізоферментів циклооксигенази та вивільнення цитокінів (ІЛ-6),

інгібує агрегацію та міграцію нейтрофілів та синтез металопротеїназ, утворення та вивільнення гістаміну, вироблення фактора активації тромбоцитів, активність синтезу оксиду азоту, утворення токсичних метаболітів кисню, транслокацію епсилон-протеїназіни С у сенсорних нейронах. Завдяки цим характеристикам препарат німесулід у гранулах починає дуже швидко зменшувати біль порівняно з таблетками німесуліду чи диклофенаку не лише у пацієнтів із БС, але й за гострого болю при подагрі.

У дослідженні, проведеному Кудасовою та співавт. (2007), 80% осіб із гострим болем при подагрі відзначили зменшення його інтенсивності вже через 15 хв після приймання гранульованого німесуліду. На схожі результати вказали лише 36% пацієнтів, які отримували таблетки німесуліду, і 13% – диклофенак натрію.

На додаток, німесулід (Німесил) має сприятливий профіль безпеки. Крім того, що препарат демонструє хорошу шлунково-кишкову переносимість, ризик ускладнень із боку ШКТ при застосуванні німесуліду нижчий, ніж багатьох інших НПЗП, які широко використовуються для зменшення гострого болю (Castellsague et al., 2013).

Частота ураження печінки, пов'язана із застосуванням німесуліду, зіставна з іншими НПЗП, а загальний ризик тяжких печінкових реакцій низький. У дослідженні SALT оцінювали кількість випадків гострої печінкової недостатності на тлі приймання НПЗП, що призводить до включення до реєстру кандидатів на трансплантацію. Загальна частота гострої печінкової недостатності при застосуванні НПЗП становила 1,59 (95%) на млн років лікування, що відповідає 4,37 випадків на млрд встановленої добової дози, без істотної різниці між окремими НПЗП (Gulmez et al., 2013).

У когортному дослідженні типу «випадок-контроль», проведеному за участю пацієнтів з остеоартритом (ОА), які отримували НПЗП у період між 2002 і 2011 рр., не спостерігалось статистично значущого підвищення ризику цереброваскулярних явищ. Також не було виявлено суттєвого зв'язку між тривалістю приймання німесуліду і збільшенням кількості цереброваскулярних подій (Lari et al., 2016).

Ведення хворих на моноартрит

Єлизавета Давидівна звернула увагу на те, що пацієнти також нерідко звертаються по допомогу зі скаргами на біль в одному суглобі (моноартрит). Причиною гострого моноартриту можуть бути подагра, псевдоподагра, септичний чи травматичний артрит, гемартроз та артрит стороннього тіла.

Хронічний моноартрит може бути асоційований з інфекцією та запальним аутоімунним артритом. Артрит, асоційований з інфекцією, може бути мікобактеріальним, грибковим, бактеріальним, вірусним, та спричиненим хворобою Лайма. Серед запальних артритів, як причину моноартриту, розрізняють: кристал-індукований, моноартикулярний ревматоїдний артрит (РА), ранній пауціартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит, СпА (реактивний, ентероколітичний, недиференційований периферичний СпА),

псоріатичний артрит, саркоїдоз, синовіт чужорідного тіла.

Причинами хронічного моноартриту можуть бути незапальний артрит (ОА, остеонекроз, рефлекторна симпатична дистрофія, гемартроз, синовіальний остеохондроматоз, хвороба Педжета, невропатичний суглоб Шарко) та пухлини (пігментований вілонодулярний синовіт, синовіальні метастази із солідних пухлин, синовіальна саркома, остеїдна остеома).

Клінічні рекомендації ведення пацієнтів із гострим моноартритом на тупні (Becker et al., 2016):

1. Для точного діагнозу моноартриту за відсутності травми або вогнищезового болю в кістці рентгенографія не потрібна.

2. Аналіз синовіальної рідини допомагає відрізнити інфекційні та запальні причини моноартриту від незапальних.

3. Подагричний артрит можна діагностувати без аналізу синовіальної рідини на основі клінічних ознак.

4. Дисеміновані гонококові інфекції можуть не призводити до септицемії або позитивного результату при бакпосіві синовіальної рідини. Тому бакпосів слід отримувати із потенційно зараженої слизової ділянки.

5. Запальна синовіальна рідина, що містить кристали моноурату натрію, найчастіше вказує на наявність подагри, особливо у пацієнтів з анамнезом артритів 1-го плюснефалангового суглоба.

6. ШОЕ і СРБ є найкориснішими показниками для визначення захворювання та оцінки перебігу.

Клінічний випадок № 3

Пацієнтка віком 27 років, звернулася зі скаргами на біль і припухлість обох колінних та ліктьових суглобів, тривалу ранкову скутість, кульгання. Захворіла три тижні тому, лактація – три місяці. В анамнезі псоріаз, ЗЗК, запалення очей не відзначає. Спадковий анамнез не обтяжений.

Лабораторні показники: ревматоїдний фактор, антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів, HLA-B27 – негативні. Загальний аналіз крові: лейкоцити $9,2 \times 10^9$ /л, гемоглобін – 116 г/л, ШОЕ – 73 мм/год, СРБ – 106 г/л, прокальцитонін – 0,05 нг/м (норма). Рентгенографія легенів – норма. Загальний аналіз сечі – норма. Оглянута гінекологом – без патології. Виконано пункційний забір синовіальної рідини з колінного суглоба, результат – запальна рідина, бактерій, кристалів немає. Таким чином, пацієнтка не має чітких критеріїв для визначення діагнозу.

Пацієнти із недиференційованим артритом

Як зауважила пані Єлизавета, якщо результати обстежень не відповідають критеріям жодного діагнозу на момент обстеження, а проводити лікування хворобливого стану необхідно, доцільно використовувати діагноз «недиференційований артрит».

Недиференційований артрит – це діагноз виключення, встановлений у пацієнтів з артритом (ознакою та/або симптомом захворювання), які мають принаймні один клінічно набряклий суглоб за відсутності інших аномалій, достатніх для відповідності критеріям визначеного діагнозу. Ведення осіб із недиференційованим раннім

запальним артритом, у яких не можна встановити конкретний діагноз, переважно базується на методах лікування РА або СпА.

Метою ранньої терапії, перш ніж можна буде встановити остаточний діагноз, є пригнічення запалення і запобігання розвитку хронічного або рецидивного запалення та пошкодження суглобів. З огляду на те, що НПЗП та синтетичні ХМАРП (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномід) ефективні при РА, псоріатичному артриті, периферичному СпА, точний діагноз за цього недиференційованого стану менш важливий, ніж своєчасний початок лікування, яке впливає на захворювання.

Безпека застосування НПЗП

Лікування НПЗП асоційоване із ризиком виникнення шлунково-кишкових кровотеч. У порівняльному дослідженні безпеки використання диклофенаку разом з інгібіторами протонної помпи та високоселективних НПЗП ймовірність повторних шлунково-кишкових кровотеч була однаковою в обох групах. Таким чином, тривалість застосування НПЗП разом з інгібіторами протонної помпи у пацієнтів із високим гастроінтестинальним ризиком буде меншою, і вони будуть захищені від побічних ефектів (Vjarnason et al., 2018).

Ще одним важливим моментом є ризик серцево-судинних захворювань на тлі приймання НПЗП. У когортному дослідженні «випадок-контроль», проведеному в чотирьох європейських країнах, оцінювали ризик виникнення серцевої недостатності (СН) на тлі використання НПЗП. Спостереження тривало 10 років та включало 92 163 пацієнтів, госпіталізованих із приводу СН, і 8 246 403 осіб групи контролю. Було виявлено, що нинішнє застосування будь-яких НПЗП (використання протягом попередніх 14 днів) пов'язане зі зростанням імовірності госпіталізації із приводу СН на 19% порівняно з минулим використанням будь-яких НПЗП (більш ніж 183 дні). Ризик підвищений для всіх НПЗП і має дозозалежний ефект (Arfe et al., 2016).

Єлизавета Давидівна підкреслила, що повністю безпечного НПЗП не існує. Метааналіз даних РКД, присвячених оцінці судинних та гастроінтестинальних побічних ефектів НПЗП, серед основних результатів показав високий ризик великих судинних подій та ускладнення із боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (Altman et al., 2015). Однак, незважаючи на те, що на тлі приймання НПЗП збільшується ймовірність розвитку судинних та шлунково-кишкових подій, величину цих ризиків можна передбачити, що може допомогти у прийнятті клінічних рішень.

Клінічна користь диклофенаку

Серед НПЗП із діючою речовиною диклофенак натрію варто відзначити препарат **Диклоберл Ретард** (компанія «Берлін-Хемі») у дозі 100 мг у капсулах. Приймати його достатньо один раз на добу, що підвищує прихильність пацієнта до лікування.

Особливістю Диклоберлу ретард є технологічно вдосконалені капсули з мікрогранулами, що сприяє досягненню оптимальної фармацевтичної стабільності та біодоступності.

Завдяки швидкому розпаданню капсули протягом чотирьох годин вивільняється повна доза діючої речовини. Вивільнення препарату починається у дванадцятипалій кишці упродовж тривалого часу, що зменшує кількість побічних ефектів.

Для пацієнтів із гострим болем існує препарат Диклоберл в ампулах по 75 мг в одній ампулі, який можна використовувати в максимальній дозі дві ампули на добу. Такий підхід допомагає забезпечити швидке зменшення болю на початку лікування як гострого запалення, так і після хірургічних втручань.

У проспективному подвійному сліпому РКД оцінювали ефективність застосування 75 мг диклофенаку внутрішньом'язово що 8 год, 1 мг парацетамолу внутрішньовенно що 8 год або комбінації цих препаратів що 8 год протягом 24 год післяопераційного періоду від початку гінекологічної операції в нижній частині черевної порожнини серед 80 пацієток із післяопераційним болем. Основним результатом лікування була необхідність застосування екстреного знеболювального засобу (трамадол) упродовж 24 год.

Вторинними результатами, які підлягали вимірюванню, були:

- оцінка болю за ВАШ;
- час до першого застосування екстреного знеболювального засобу;
- оцінка задоволеності пацієнтки;
- будь-які побічні реакції.

За отриманими результатами, не повідомлялося про значущі відмінності щодо побічних реакцій в різних групах лікування. Також було показано, що використання ін'єкційного диклофенаку сприяло зниженню потреби в екстреному знеболювальному засобі у післяопераційному періоді після гінекологічної операції (Pal et al., 2014).

Метааналіз 192 досліджень 90 різних активних препаратів або доз (у 68 вивчали НПЗП, у 19 – опіоїди і у 3 – парацетамол) показав, що п'ять пероральних препаратів (150 мг/добу диклофенаку, 90 і 60 мг/добу етерококсиду та 25 і 50 мг/добу рофекоксиду) асоціювалися із $\geq 99\%$ ймовірністю виразнішого ефекту лікування, ніж мінімальне клінічно значуще зменшення болю у пацієнтів з ОА. Причому диклофенак по 150 мг/добу й етирококсид у дозі 60 мг/добу виявилися найефективнішими пероральними НПЗП для лікування ОА колінного та кульшового суглобів (da Costa et al., 2021).

Висновки

Сьогодні найпоширенішою причиною болю в поперековому відділі хребта є дегенеративні захворювання, тоді як аксСпА – відносно рідкісне захворювання. Результати візуалізаційних методів дослідження слід інтерпретувати в клінічному контексті, тобто не можна встановлювати діагноз, спираючись лише на дані рентгенографії або МРТ. Обов'язковим є проведення диференційної діагностики для встановлення характеру артритів (запальний чи незапальний), наявний саме артрит чи ураження періартикулярних структур.

Лікування необхідно обирати залежно від характеру артритів. НПЗП – основа терапії запальних і незапальних артритів та є препаратами першого вибору при больовому синдромі в переважній більшості випадків у ревматологічній практиці.

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:

- @MedicnaGazetaZdorovaUkraini
- t.me/HealthUAcom
- @healthUAcom

QR code:

ВІСНИК
online

щомісячний дайджест
для лікарів

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

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

QR code:

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

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Аспекти гіполіпідемічної терапії.....	9
Клівас® Дуо: практичний досвід застосування в різних клінічних ситуаціях	12
Позалікарняна зупинка серця: коли слід проводити коронарну ангіографію?.....	16
Довгострокові ефективність та безпека едоксабану в пацієнтів із фібриляцією передсердь.....	19
Менеджмент пацієнтів із гострим коронарним синдромом: ключові положення європейських рекомендацій	21
Рекомендації щодо лікування пацієнтів із захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок	22
Статинотерапія у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій.....	25
Переваги комбінації бета-блокаторів та антагоністів кальцію у лікуванні артеріальної гіпертензії М.С. Черська	32
Розувастатин: підтверджені переваги для різних груп пацієнтів.....	34
Розувастатин та езетиміб – переваги поєднання в лікуванні гіперхолестеринемії.....	40
Модуляція енергетичної гнучкості міокарда – новий шлях поліпшення лікування ішемічної хвороби серця О.С. Сичов.....	45
Новітні європейські рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд коментарів від провідних експертів П.П. Кравчун.....	58

РЕВМАТОЛОГІЯ

Больовий синдром: ключові ревматологічні знахідки та початок лікування.....	3
Сучасні досягнення в лікуванні ревматоїдного артриту.....	37

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Діагностика й лікування пацієнтів із гіперурикемією та високим серцево-судинним ризиком	27
Порушення мікробіоти у пацієнтів із серцевою недостатністю	30
Ведення пацієнтів із дисліпідемією за різних станів та захворювань	47
Коморбідний пацієнт із фібриляцією передсердь та патологією шлунково-кишкового тракту.....	49
Сучасні методи корекції дисліпідемії при цукровому діабеті	51
Поліфармація у геріатричній практиці Л.М. Єна, Л.В. Бевзюк, О.Г. Гаркавенко, О.В. Купраш	53
Вплив статинів на показники амінотрансфераз і ліпідний профіль у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки	56

Медична газета «Здоров'я України»
Тематичний номер
«Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Редакційна колегія

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Директор – **Черкасова Тетяна Володимирівна**
 Шеф-редактор – **Паламарчук Юлія Віталіївна**

Код ЄДРПОУ 41393830
 Передплатний індекс: 37639

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
 E-mail: zu@health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція **+38 (067) 234-81-49**
 Відділ маркетингу **+38 (063) 599-39-91**
 Відділ передплати та розповсюдження **+38 (095) 476-72-79**

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються

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

Юридично підтверджений наклад

Газету віддруковано в ТОВ «КЛІН ФЛЕТ»
 01033, м. Київ, вул. Жилианська, буд. 48

Підписано до друку: вересень 2024 р.
 Замовлення № 1100924. Наклад **12 750** прим.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2024 РІК!

Здоров'я України
 МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» ви можете:

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном +38 (095) 476-72-79
- через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- у будь-якому поштово-відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати:

- на 6 місяців – 477,50 грн
- на 1 рік – 949,00 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати
- надіслати адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
 - тел./факс відділу передплати +38 (095) 476-72-79
 - поштою «Видавничий дім «Здоров'я України» 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
 - електронною поштою: e-mail: podpiska@health-ua.com



ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Почтовий індекс та адреса платника	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639) місяців (2024 р.) р.
Касир	Підпис платника	Дата «.....» 20..... р.	
КВИТАНЦІЯ	Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» Код ЄДРПОУ 41393830 П/р UA253510050000026007628853200 Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005 Платник: П.Л.Б. Почтовий індекс та адреса платника	Період	Сума
	Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639) місяців (2024 р.) р.
Касир	Підпис платника	Дата «.....» 20..... р.	



ЧАС КЕРУВАТИ ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

 acino

Час діяти
КЛІВАС® ПЛЮС
Потужне рішення проти
стійко підвищеного
холестерину

Клівас®
Час судинам працювати
без холестерину

КЛІВАС® ДУО
Час подвійної
допомоги судинам

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас®.

Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг або 20 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С ЮА А07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А у мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин зменшує рівень холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТТ), збільшує рівень холестерину-ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до розувастатину або будь-якої допоміжної речовини; активне захворювання печінки, в тому числі стійке підвищення сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-яке підвищення трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищує верхню межу норми (ВМН); тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; одночасний прийом циклоспоринолу; період вагітності та годування груддю; жінок репродуктивного віку, що не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення рівня препарату у плазмі крові; належність пацієнтів до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів. **Побічні реакції.** Цукровий діабет, головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль у животі, свербіж, висип, кропив'янка, міалгія, астения (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/12971/01/01, № UA/12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, Київ, 6-р В. Гавела, 8.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® Дуо.

Склад. 1 капсула містить ацетилсаліцилову кислоту 100,00 мг та розувастатину кальцію 5,20 мг або 10,40 мг, або 20, 80 мг (у перерахуванні на розувастатин 5 мг, 10 мг або 20 мг). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ05. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТТ), та збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зменшуючи загальну кількість циркулюючої частинки ЛПНЩ та ЛПНЩ. Ацетилсаліцилова кислота необоротно пригнічує агрегацію тромбоцитів. **Показання.** Вторинна профілактика

серцево-судинних захворювань. **Протипоказання.** Щодо застосування розувастатину: захворювання печінки в активній фазі, в тому числі зі стійким підвищенням рівнів сироваткових трансаміназ невідомої етіології або будь-яким підвищенням рівнів трансаміназ у сироватці щонайменше втричі від верхньої межі норми (ВМН); тяжка форма порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); міопатія; супутня терапія циклоспорином; одночасне застосування комбінації софосбувір/велпатасвір/воксилапавірів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти: гіперчутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ); бронхіальна астма, риніт та поліпи носа. Протипоказано пацієнтам з мастоцитозом, у яких застосування ацетилсаліцилової кислоти може спричинити тяжкі реакції гіперчутливості (включно з циркуляторним шоком з припливами, гіпотензією, тахикардією та блюванням); активна або повторна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі та/або шлунково-кишкової кровотечі чи інші види кровотеч, такі як цереброваскулярні крововиливи, геморагічний діабет, порушення згортання крові, такі як гемофілія та тромбоцитопенія; тяжка форма порушення функції печінки або нирок; тяжка некомпенсована серцева недостатність; комбінація з метотрексатом, що застосовується у дозах > 15 мг/тиждень (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Щодо застосування лікарського засобу Клівас® Дуо: період вагітності та годування груддю. Протипоказано застосовувати жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; гіперчутливість до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Побічні реакції.** Носова кровотеча, кровотеча з ясен, екхімоз або кровотеча в сечостатевої системі з можливим подовженням часу згортання, цукровий діабет, запаморочення, головний біль, печія, блювота, біль у животі, нудота, незнана кровотврата у шлунково-кишковому тракті (мікрокровотечі), запор, діарея, міалгія, астения (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія випуску.** За рецептом. Р.П. № UA/19794/01/01, № UA/19794/01/02, № UA/19794/01/03. **Виробник:** Адамед Фарма С.А. Вулиця маршала Дж. Пілсудського, 5, Паб'яніце, 95-200, Польща.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Клівас® Плюс.

Склад. 1 таблетка містить езетимібу 10,0 мг та розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг, або 41,6 мг (у перерахуванні на розувастатин 10 мг, 20 мг або 40 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВФ06. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує рівень холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину та тригліцеридів (ТТ), та збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), зменшуючи загальну кількість частинки ЛПНЩ та ЛПНЩ. Езетемб належить до класу ліпіднижувальних речовин, які селективно пригнічують всмоктування в кишеню холестерину та зв'язаних з ним рослинних стероїлів. **Показання.** Первинна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних

захворювань. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини (розувастатину, езетемібу) або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, в тому числі стійке підвищення сироваткових рівнів трансаміназ невідомої етіології та підвищення сироваткового рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ «Особливості застосування»). Вагітність, годування груддю. Препарат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не використовують належні засоби контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Міопатія (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування з комбінацією софосбувір/велпатасвір/воксилапавірів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Супутня терапія циклоспорином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам з факторами ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу застосування дози 40 мг/10 мг протипоказане. До таких факторів належать: порушення функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; спадкові м'язові захворювання в особистому чи сімейному анамнезі; наявність в анамнезі токсичного впливу на м'язи, спричиненого іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами; зловживання алкоголем; ситуації, у яких може виникнути підвищення рівня лікарського засобу в плазмі крові; азіатське походження пацієнта; супутнє застосування фібратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») та «Особливості застосування». **Побічні реакції.** Цукровий діабет, головний біль, запаморочення, запор, нудота, абдомінальний біль, діарея, метеоризм, міалгія, астения, втома; підвищення рівня АЛТ та/або АСТ (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія випуску.** За рецептом. Р.П. № UA/19917/01/01, UA/19917/01/02, UA/19917/01/03. **Виробник:** ЕЛПЕН ФАРМАСЬОТИКАЛ КО, ІНК, Маратхонос Аве. 95, Пікермі Аттики, 19009, Греція.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармако нагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

UA-CARD-IMI-012024-103

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»
Київ, 6-р Вацлава Гавела, 8, 03124
Компанія Acino Group, Швейцарія
www.acino.ua

Аспекти гіполіпемічної терапії

За матеріалами VI Конференції Ліпідної школи Асіно «Лікування дисліпідемій у питаннях та відповідях» (24 квітня 2024 року)

Близько півмільярда людей у світі страждають на захворювання серцево-судинної (СС) системи, які стали причиною 20,5 млн смертей 2021 року. Як зазначають дослідники, розвитку до 80% СС-подій можна було б запобігти. На загальному рівні важливо є профілактика кардіоваскулярних патологій, зокрема, завдяки популяризації здорового способу життя, а на індивідуальному – за допомогою зниження впливу чинників СС-ризiku, як-от дисліпідемія або артеріальна гіпертензія (АГ). Про сучасні тенденції у сфері лікування статинами йшлося під час VI Конференції Ліпідної школи Асіно. Захід проходив у форматі живої дискусії, де експерти відповідали на запитання учасників, зокрема щодо практичних аспектів гіполіпемічної терапії в пацієнтів із супутньою коморбідною патологією.

Особливості сучасної гіполіпемічної терапії



Віра Йосипівна Целуйко, д.мед.н., професорка, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені Каразіна
— Якою є сучасна гіполіпемічна терапія?

Атеросклероз – це ураження судин, яке характеризується накопиченням ліпідів в інтимі артерій, запальними і проліферативними процесами, які призводять до погіршення кровотоку внаслідок зменшення просвіту судин та/або атеротромбозу. Пусковим моментом у патогенезі розвитку атеросклерозу є пошкодження цілісності ендотелію під впливом факторів ризику, також відоме як теорія «відповідь на ушкодження».

Відповідно до цієї теорії, розвиток атеросклерозу проходить наступні етапи:

- дисфункція та пошкодження ендотелію;
- захисна відповідь ендотелію із продукцією молекул адгезії клітин;
- адгезія та діapedез моноцитів і Т-лімфоцитів;
- поглинання моноцитами окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) із формуванням «пінистих клітин»;
- міграція в інтиму гладком'язових клітин та їх проліферація із формуванням покришки.

Добре відомими факторами ризику розвитку атеросклерозу та СС-ускладнень є гіперхолестеринемія, обтяжена спадковість, АГ, ожиріння, куріння та цукровий діабет (ЦД). Останніми роками такі стани та захворювання, як метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок (ХХН), хронічні запальні стани (ревматоїдний артрит, подагра, ВІЛ) також відносять до чинників ризику атеросклерозу й СС-подій (Arnett et al., 2019).

Вже на етапі порушення толерантності до глюкози зростає ймовірність розвитку атеросклерозу через наявність системного запалення, яке може пошкоджувати ендотелій судин. На сьогодні стратегіфікація ризику доповнена глікованим гемоглобіном, і це потрібно враховувати (Rossello et al., 2021).

На конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) 2023 р. було відзначено, що існують два фактори ризику, які є метою гіполіпемічної терапії: холестерин (ХС) ЛПНЩ та ліпопротеїн (а). Корекція дисліпопротеїнемії проводиться шляхом призначення гіполіпемічного засобу. В усіх сучасних рекомендаціях провідних країн світу статини розглядаються як базисні препарати, оскільки сприяють не лише зниженню ліпідів атерогенних класів, але й поліпшенню прогнозу.

Нині статини – це найбільш використовувана група препаратів, механізм дії яких пов'язаний із блокуванням ендогенного синтезу ХС у печінці шляхом інгібування ключового ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази. Інгібування ендогенного синтезу сприяє зменшенню вмісту ХС у крові й підвищенню активності рецепторного захоплення ЛПНЩ.

Окрім ефектів, які є прямим наслідком пригнічення синтезу ХС, статинам притаманний цілий спектр інших властивостей, які не асоційовані з прямим механізмом дії, а саме плейотропна дія.

Плейотропні ефекти статинів спрямовані на різні ключові ланки атерогенезу:

- поліпшення вазодилатаційної функції ендотелію;
- зниження акумуляції ефірів ХС у макрофагах;
- підвищення стійкості ЛПНЩ до окиснення;
- активація антиоксидантного захисту в тканинах;
- зниження проліферації гладком'язових клітин;
- пригнічення експресії тканинного фактора росту;
- протизапальний ефект;
- зниження активності інгібітора тканинного активатора плазміногену;
- зменшення агрегаційних властивостей тромбоцитів;
- зниження рівня фібриногену та в'язкості крові;
- підвищення фібринолітичної активності.

Таке різноманіття впливу статинів на ключові моменти атерогенезу дозволило віднести цю групу препаратів не лише до гіполіпемічних, але й до антиатеросклеротичних.

Віра Йосипівна наголосила, що статини показані всім хворим груп дуже високого і високого ризику, а також пацієнтам із середнім ризиком відповідно до показань. При цьому важливо не тільки призначити статини, але й переконати хворого їх приймати. За даними J.M. Veerink (2022), 30% пацієнтів, які потребують застосування статинотерапії, її не отримують. Прихильність до лікування статинами визначає вплив на прогноз. На додаток, ризик розвитку ускладнень прямо корелює із дотриманням хворим режиму статинотерапії (рис. 1) (May et al., 2022).

Атеросклероз є не тільки хворобою виключно осіб похилого віку. Y. Zhang et al. (2019) довели, що підвищення систолічного, діастолічного артеріального тиску (АТ) і рівня ХС ЛПНЩ у молодому віці згодом спричиняє ризик розвитку СС-подій із тяжчим перебігом. Тому без призначення статинів неможливо досягти позитивного впливу на частоту СС-ускладнень.

На даний час монотерапія статинами втрачає свою актуальність. У разі неможливості досягнення

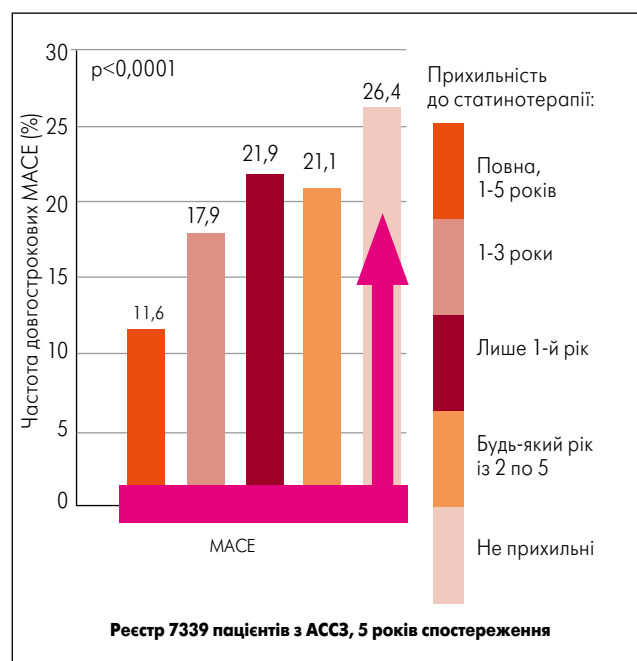


Рис. 1. Зв'язок між прихильністю до статинотерапії та ризиком розвитку ускладнень

Примітки: ACC3 – атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, МАСЕ – інфаркт міокарда, інсульт або смерть. Адаптовано за May et al. (2022)

цільового рівня ХС ЛПНЩ на тлі застосування статину до лікування необхідно додати езетиміб. За неефективності подвійної терапії слід розглянути призначення потрійної терапії – до статинів та езетимібу додається інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинового типу 9 (PCSK9) (рис. 2) (ESC/EAS, 2019).

Варто зауважити, що у 2023 р. Всесвітня організація охорони здоров'я поставила за мету збільшення прихильності до терапії пацієнтів із СС-ризиком і додала поліпши до переліку важливих препаратів, що допомагатимуть її досягти.

— Який препарат краще призначити для зниження рівня ХС ЛПНЩ?

Серед лікарських засобів, які демонструють переваги щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ, слід відзначити розувастатин та його поєднання з езетимібом у формі фіксованої комбінації (Клівас® Плюс). Із цією метою краще призначити той препарат, що дозволить досягти цільових показників рівня ХС ЛПНЩ. Однак слід зазначити, що загальної норми ліпідів не існує. Є лише норма ліпідів для конкретного пацієнта, залежно від групи ризику, до якої він відноситься. Відповідно до належності до груп ризику та вихідного рівня ХС ЛПНЩ і призначається лікування.

Монотерапія цілком можлива у пацієнтів із середнім ризиком, а от для групи дуже високого та екстремально високого ризику така тактика сприятиме зниженню ХС ЛПНЩ максимум на 60%. При цьому в разі підвищення дози статину удвічі гіполіпемічний ефект збільшиться на 6%. Своєю чергою призначення комбінованої терапії з використанням езетимібу забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ приблизно до 65% (ESC/EAS, 2019). Таким чином, комбінована терапія більшою мірою забезпечує гіполіпемічний ефект, оскільки впливає на обидва шляхи утворення ХС.

У дослідженні J.Y. Jang et al. (2024) були проаналізовані 286 816 пацієнтів, розподілених на дві однорідні групи. Одна група отримувала високоінтенсивні статини, друга – комбіноване лікування. В результаті, комбінована терапія сприяла достовірному зменшенню комбінованої кінцевої точки, всіх випадків смерті й інсульту. Лише щодо інфаркту міокарда (ІМ) не було зафіксовано достовірної різниці між групами.

— Чи доречно переводити пацієнта із фіксованої комбінації розувастатину й езетимібу (препарату Клівас® Плюс) у дозі 20/10 мг після досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ 1,6 ммоль/л на постійній прийманні розувастатину (Клівасу) по 20 мг?

У разі досягнення пацієнтом цільового рівня ХС ЛПНЩ 1,6 ммоль/л, переведення з препарату Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг на постійній прийманні Клівасу по 20 мг є недоречним. Адже щойно комбінований препарат буде відмінено, відразу ж підвищиться рівень ХС ЛПНЩ на 20%, бо саме езетиміб забезпечує це додаткове зниження показника.

— Кому доцільно призначити комбінацію розувастатину та езетимібу?

Оптимальними кандидатами для призначення комбінації розувастатину та езетимібу є:

1. Пацієнти, які приймали статини, але не досягли цільового рівня.
2. Пацієнти із високим рівнем ХС ЛПНЩ, в яких монотерапія не забезпечує досягнення цільового показника, наприклад, за сімейної гіперхолестеринемії.
3. Пацієнти із гострим коронарним синдромом.
4. Хворі після черешкірного коронарного втручання для досягнення суворого контролю ХС ЛПНЩ і зменшення непереносимості препаратів.
5. Пацієнти із супутньою ХХН.
6. Пацієнти із ЦД.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

За даними дослідження, додавання езетимібу до статинів помірної інтенсивності у пацієнтів із ЦД 2-го типу забезпечує виразніше зниження рівня ХС ЛПНЩ та поліпшення перебігу, ніж монотерапія статинами високої інтенсивності (Park et al., 2024). Окрім того, у хворих на ХХН 3-5-ї стадії, які отримують статин та езетиміб, спостерігається менша кількість атеросклеротичних подій (Heinrich et al., 2023).

— Деякі лікарі вважають, що немає необхідності призначати фіксовану комбінацію розувастатину й езетимібу (Клівас® Плюс), якщо пацієнти досягають цільового рівня на розувастатині (Клівас®). Чи це правильно?

Згідно із даними дослідження, зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л сприяло зниженню СС-смертності на 22%, на 2 ммоль/л – 40%, на 3 ммоль/л – 50%. Таким чином, на сьогодні слід віддавати перевагу стратегії «чим нижчий ХС, тим краще» (Baigent et al., 2010).

— Чи можна замінити розувастатин у дозі 40 мг при лікуванні осіб після перенесеного ІМ на комбінацію розувастатину й езетимібу (Клівас® Плюс) по 20/10 мг?

Що стосується застосування 40 мг розувастатину в осіб після перенесеного ІМ, його можна замінити на Клівас® Плюс у дозі 20/10 мг. За даними Польського національного реєстру, початкове комбіноване лікування статином і езетимібом при порівнянні з монотерапією статинами було пов'язане зі значним і абсолютним зниженням ризику від усіх причин з абсолютним зниженням ризику на 4,7% через три роки (Lewek et al., 2023).

Також метааналіз продемонстрував переваги ініціації комбінованої терапії статином і езетимібом в пацієнтів після ІМ у гострому періоді (Mahajan et al., 2023). Таким чином, у перші вісім тижнів після ІМ можливе застосування такої комбінації замість високоінтенсивних статинів. Своєю чергою в перші два місяці після ІМ доцільною є високоінтенсивна статинотерапія: використання фіксованої комбінації розувастатину й езетимібу (Клівас® Плюс) та розувастатину з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) (Клівас® Дуо).

— Як щодо питань безпеки комбінації статинів та езетимібу?

Стосовно безпеки комбінованої терапії статинами та езетимібом, застосування статинів низької інтенсивності у поєднанні з езетимібом асоційоване зі зниженням ризику пошкодження печінки та м'язів (Jung et al., 2024). Зокрема, ефект зниження ХС ЛПНЩ є значно вищим у групі розувастатин (10 мг) + езетиміб (10 мг), ніж на тлі приймання розувастатину (20 мг). Підвищення дози розувастатину корелює із більшою кількістю побічних ефектів, ніж комбінована терапія (Tan et al., 2024). На додаток, за комбінованої статинотерапії середньої інтенсивності з езетимібом спостерігається нижча частота припинення лікування через непереносимість чи зниження дозування у пацієнтів віком ≥ 75 років (2,35 vs 7,2%; $p=0,010$) та < 75 років (5,2 vs 8,4%; $p<0,001$) (Lee et al., 2023).

Доступні дані, що езетиміб може бути потенційним кандидатом для лікування метастазів молочної залози (Kong et al., 2024). Також застосування езетимібу показало зниження смертності від усіх причин та поліпшення легеневої функції за ідіопатичного легеневого фіброзу (Lee et al., 2024). Окрім того, в експерименті на щурах встановлено здатність езетимібу зменшувати запалення кишківника (Mostafa et al., 2023).

Клінічна значущість гіпертригліцеридемії та стратегії ведення пацієнтів



Членкиня-кореспондентка Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професорка Катерина Миколаївна Амосова — Що відомо про клінічну значущість та ведення пацієнтів із гіпертригліцеридемією?

За даними Американської діабетичної асоціації (ADA, 2018), ХС ЛПНЩ є основною ліпідною мішенню для профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із ЦД. Майже у 50% пацієнтів із ЦД фіксують підвищені рівні тригліцеридів (ТГ)

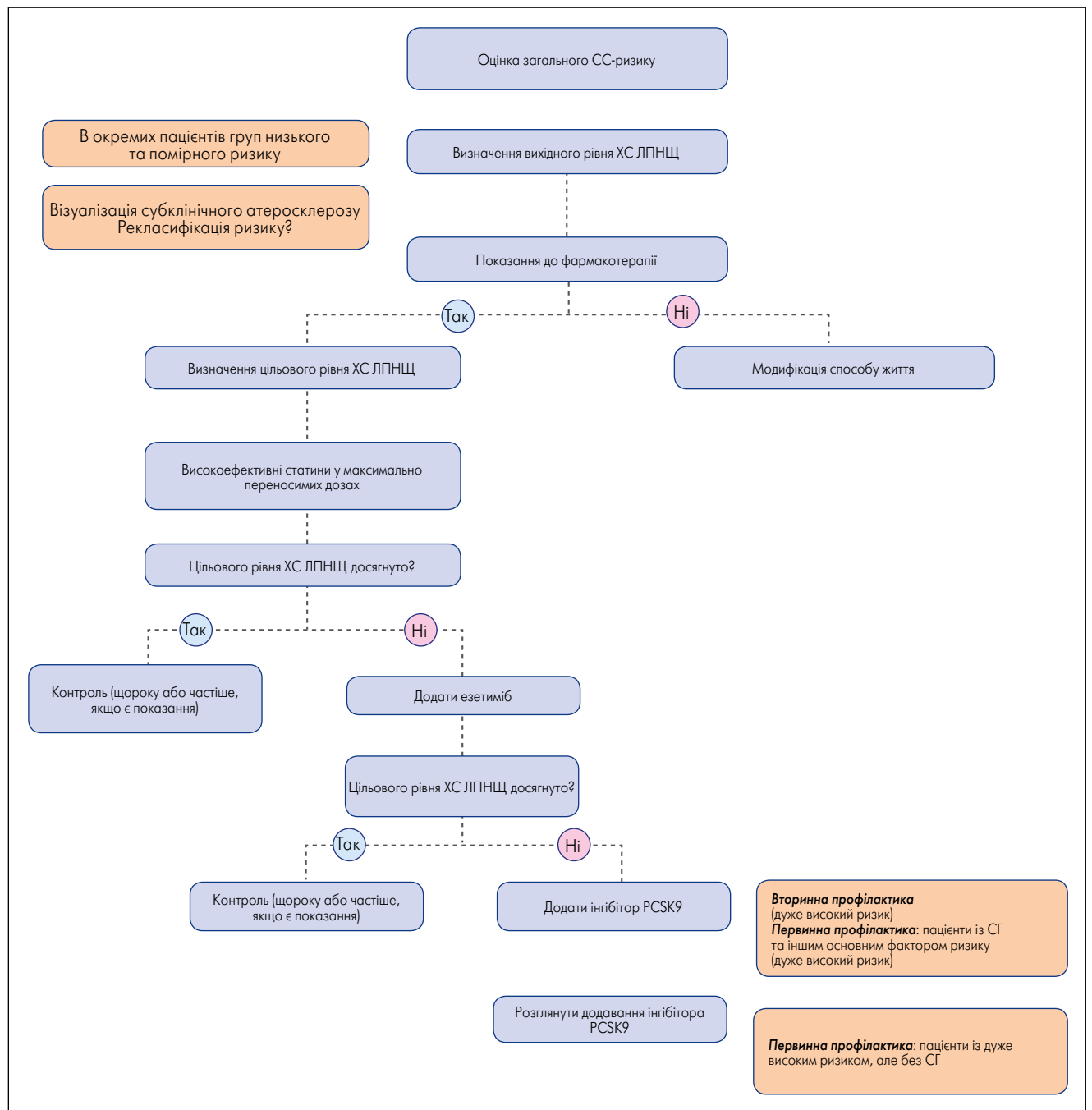


Рис. 2. Алгоритм лікування дисліпідемії

Примітки: СГ – сімейна гіперхолестеринемія. Адаптовано за Mach et al. (2020)

і низькі рівні ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (Rana et al., 2015; Doucet et al., 2012).

Дані аналізу клінічних досліджень щодо зниження ХС ЛПНЩ свідчать про те, що рівні ТГ пов'язані із ССЗ та смертністю незалежно від концентрацій інших ліпідних фракцій (Nichols, 2019). Зважаючи на підвищення рівня захворюваності на ЦД, метаболічний синдром та ожиріння в загальній популяції, поширеність гіпертригліцеридемії (ГТГ), ймовірно, також зростатиме.

Натепер немає єдиної класифікації тяжкості ГТГ. Лікарі можуть використовувати дані визначення помірної (рівень ТГ 150-1000 мг/дл, або 1,7-11,4 ммоль/л) та значної (>1000 мг/дл, або >11,4 ммоль/л) тригліцеридемії. За інтерпретації концентрації ТГ слід пам'ятати, що порогові значення стосуються вмісту ТГ натще. Оскільки циркулюючі рівні ТГ після вживання їжі можуть змінюватися як за величиною, так і тривалістю, жодних постпрандіальних порогів не встановлено (Parhofer, 2019). Цільового рівня ТГ також не існує. Доведено, що помірне підвищення ТГ (200-499 мг/дл, або 2,2-5,6 ммоль/л) пов'язане з ризиком ССЗ серед пацієнтів, які досягли цільового показника ХС ЛПНЩ (Nichols et al., 2019).

Основна мета лікування пацієнтів із ГТГ – зменшення СС-ускладнень. Надзвичайно важливою є модифікація способу життя, що полягає у відмові від алкоголю, значному зменшенні споживання швидких вуглеводів і тваринних жирів, а також підвищенні фізичної активності. У пацієнтів із надмірною вагою метою такого підходу є зниження ваги, а в осіб із ЦД – досягнення оптимального контролю рівня цукру в крові. Фармакотерапію, спрямовану на зниження рівня ТГ, рекомендовано розпочинати після корекції способу життя та досягнення контролю глікемії. Лише до 10% пацієнтів із ГТГ потребують

специфічного медикаментозного лікування для зниження рівня ТГ (Parhofer, 2019).

Згідно з рекомендаціями ESC та Європейського товариства атеросклерозу (EAS) 2019 р. щодо лікування пацієнтів із дисліпідемією, статини знижують рівень ТГ на 10-20% порівняно із базовими значеннями. Застосування більш потужних статинів (аторвастатину, розувастатину, пітавастатину) демонструє значне зменшення вмісту ТГ, особливо у високих дозах і у пацієнтів із підвищеним рівнем ТГ, отже, абсолютне зниження ризику є більшим. Попри численні докази ефективності ліпідознижувальних препаратів, частка тих, хто не приймає статинів, лишається високою (20,1%) (WHF, 2023). Розуміння того, що багато пацієнтів, які не досягли цільових показників ХС ЛПНЩ, не отримували лікування статинами, дає можливість поліпшити лікування ЦД і знизити ризики атеросклеротичних ССЗ. Крім того, за призначення статинотерапії слід пам'ятати про індивідуальну варіабельність відповіді на лікування статинами.

За даними аналізу B.W. Karlson et al. (2016), низький початковий рівень ХС ЛПНЩ був сильним предиктором неоптимальної відповіді на терапію статинами: 14% пацієнтів із початковим ХС ЛПНЩ < 140 мг/дл (або $< 3,6$ ммоль/л) мали субоптимальну відповідь порівняно з 3% осіб у групі з вихідним рівнем ХС ЛПНЩ 200-999 мг/дл (або $> 5,1$ ммоль/л). Стандартне відхилення зниження ХС ЛПНЩ для всіх статинів (симвастатину, аторвастатину, розувастатину) і дозувань становило від 12,8 до 17,9%. Відсоток пацієнтів, у яких виявлено оптимальну відповідь ($< 30\%$ зниження ХС ЛПНЩ), коливався від 5,3 до 53,3%. Найнижчий середній відсоток зниження ХС ЛПНЩ становив 28,4% за лікування симвастатином (10 мг), а найвищий – 55,5% – розувастатином (40 мг).

Приймання аторвастатину (10-80 мг) знижувало рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 35,7-49,2%; симвастатину (10-80 мг) – на 28,4-45,7%; розувастатину (5-40 мг) – на 41,4-55,5%.

Відповідно до настанов, рекомендовано додавати езетиміб до максимально переносимої дози статинів у пацієнтів, які не можуть досягти цільових показників ХС ЛПНЩ за допомогою монотерапії (ESC/EAS, 2019; ACC/AHA, 2019). Езетиміб сприяє застосуванню менших доз статинів і не підвищує ризику виникнення нового ЦД (Boutari et al., 2021).

За даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, комбінація статинів + езетиміб сприяла значному зниженню рівня ХС ЛПНЩ, загального ХС і ТГ, хоча чинила мінімальний вплив на ХС ЛПВЩ (Bhagavathula et al., 2020). Зниження рівня ХС ЛПНЩ, пов'язане з додаванням езетимібу до статинів, було значно вищим порівняно з монотерапією статинами (зважена середня різниця [WMD]: -14,1%) та за подвоєння дози статинів (WMD: -15,3%) (Mikhailidis et al., 2011). Ці дані дають підстави зробити висновок, що поєднання статинів з езетимібом допомагає більшій кількості пацієнтів досягти цільової мети ХС ЛПНЩ.

Що стосується аспектів гіполіпідемічної терапії в пацієнтів із ГКС, згідно з оновленими рекомендаціями ESC (2023) щодо ведення пацієнтів із ГКС та дисліпідемією, слід поєднувати модифікацію способу життя та фармакологічні втручання (Vugne et al., 2023).

Відомо, що нижчі рівні ХС ЛПНЩ після ГКС асоціюються з меншою кількістю СС-подій (Fegence et al., 2017). Поточні рекомендації метою лікування цієї когорти пацієнтів визначають зниження рівня ХС ЛПНЩ до <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) і досягнення зменшення ХС ЛПНЩ на ≥50% порівняно із вихідним. Для осіб, у яких трапляється друга СС-подія впродовж двох років (не обов'язково такого самого типу, як перша), цільове значення ХС ЛПНЩ <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл) має додаткові переваги.

Після ГКС гіполіпідемічну терапію рекомендовано розпочинати якнайшвидше (як для прогностичної користі, так і підвищення прихильності пацієнта до лікування після виписки). Розпочинати лікування статинами високої інтенсивності слід якомога раніше після госпіталізації й титрувати до найвищої переносимої дози для досягнення відповідних цільових показників ХС ЛПНЩ (Mach et al., 2020; Navarese et al., 2014). Дозування статинів необхідно збільшувати в пацієнтів, які отримували лікування препаратами низької або помірної інтенсивності до розвитку ГКС.

Проте у значної частки осіб із ГКС у реальному житті неможливо досягти ліпідної цілі на монотерапії статинами. Це зумовлено високими рівнями ХС ЛПНЩ, варіабельністю відповіді на статини, а також суб'єктивними причинами (як-от побоювання пацієнта і лікаря перед застосуванням комбінацій препаратів). Початкова комбінована терапія з езетимібом отримує все більше підтримку в експертному середовищі як стратегія вибору. Її перевагами порівняно з інтенсивною монотерапією є більший гіполіпідемічний ефект.

У дослідженні IMPROVE-IT оцінювали ефективність раннього початку лікування комбінацією езетимібу і статинів помірної інтенсивності після ГКС (протягом 10 днів) порівняно з монотерапією статинами (Cannon et al., 2015). Лікування в комбінації з езетимібом сприяло поступовому зниженню рівня ХС ЛПНЩ та поліпшенню СС-наслідків. Зниження рівня ХС ЛПНЩ до рівнів, нижчих за попередні цілі (<70 мг/дл, або <1,8 ммоль/л), було безпечним і мало додаткову користь щодо більш значущого зниження ризику СС-подій.

Отже, якщо пацієнти застосовують статини у максимально переносимих дозах або не отримували попередньої статинотерапії, а рівні ХС ЛПНЩ вказують на те, що цільові показники навряд чи будуть досягнуті тільки за допомогою такого лікування, рекомендовано розпочати приймання езетимібу на додаток до статинів (або комбіноване лікування статинами і езетимібом) у разі госпіталізації через ГКС.

Ефективність застосування комбінації статинів з езетимібом



Професорка кафедри внутрішньої медицини № 3 Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н. Олена Акиндинівна Коваль

— Яка комбінація статинів з езетимібом буде найкраще впливати на рестеноз та розмір бляшки?

На сьогодні доступні результати вивчення додаткового впливу

використання комбінації езетимібу та статинів на коронарний атеросклероз на підставі даних внутрішньосудинного ультразвукового обстеження (Masuda et al., 2015). У межах проспективного рандомізованого відкритого дослідження у групі комбінованої терапії було встановлене значне зниження рівня ХС ЛПНЩ (на 55,8%) порівняно із групою осіб, які отримували монотерапію (на 36,8%) та певний відсоток зміни об'єму внутрішньосудинного нашарування (-13,2 і -3,1% відповідно). Крім того, спостерігалася значуща взаємодія підходу до лікування та часу, що вказує на те, що для забезпечення значного зменшення коронарних бляшок комбіноване лікування є перспективнішою методикою, ніж монотерапія.

За даними аналізу M.R. Chilbert et al. (2022), у якому порівнювали ефективність застосування комбінації статинів (симвастатину або розувастатину з езетимібом) або монотерапією, комбінована терапія розувастатин + езетиміб була дієвішою порівняно з монотерапією статинами за тих самих або вищих дозувань, а також порівняно з комбінацією езетиміб + симвастатин. Це допомагало пацієнтам із більшою ймовірністю досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ.

Розувастатин є одним із найпотужніших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, що сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ вдвічі (55%) та забезпечує стабілізацію атеросклеротичного процесу через регрес об'єму атероми і підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки внаслідок зменшення інтенсивності запалення (Jones et al., 2003; Nissen et al., 2006). Додатковий сприятливий вплив передбачає підвищення рівня ХС ЛПВЩ майже на 6% і зниження рівня ТГ на 15% або більше, а також зниження вмісту ХС в атеросклеротичних бляшках (Kini et al., 2013).

Езетиміб – єдиний препарат у своєму класі, який діє завдяки пригніченню NPC1L1, зумовлюючи зниження всмоктування ХС до 67% і сприяючи зниженню ХС ЛПНЩ майже на 15-20% (Sudhop et al., 2002). Ефект застосування езетимібу на ХС ЛПВЩ полягає у підвищенні майже на 3% без впливу на ТГ (Pearson et al., 2009). Комбінації розувастатину та езетимібу притаманні взаємодоповнювальні механізми дії, що сприяє застосуванню менших доз кожного окремого препарату для досягнення відповідних змін у ліпідній панелі. Коли статини проявляють свою ліпідознижувальну дію, зменшуючи ендogenous синтез ХС у печінці, організм реагує збільшенням всмоктування ХС, що своєю чергою може знизити ефективність статинів. Отже, додавання езетимібу може забезпечити додаткову користь завдяки підвищенню здатності статинів знижувати рівень ХС ЛПНЩ.

Актуальні тенденції використання гіполіпідемічної терапії



Лікар-кардіолог МЦ «Техномед» (м. Дніпро), к.мед.н. Сергій Володимирович Романенко

— Якою є сучасна стратегія гіполіпідемічної терапії?

За рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із підвищеним рівнем ХС у крові, слід розглянути початкове призначення статинів високої інтенсивності для досягнення принаймні 50% зниження рівня ХС ЛПНЩ (AHA/ACC, 2019).

Приймання на початку терапії статинів високої інтенсивності зменшує потребу в коригуванні та спостереженні за рівнями ХС ЛПНЩ, однак це викликає занепокоєння щодо індивідуальної реакції на ліки та побічні ефекти довготривалого лікування (Smith, 2014).

Альтернативний підхід полягає в тому, щоб почати терапію зі статинів помірної інтенсивності та титрувати дозу препаратів до досягнення таргетної цілі ХС ЛПНЩ. Стратегія Treat-to-Target дає змогу зробити підхід до лікування індивідуалізованим і підвищити прихильність пацієнта до терапії. У нещодавньому дослідженні LODESTAR стратегія Treat-to-Target у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) із цільовим рівнем ХС ЛПНЩ 50-70 мг/дл (1,2-1,8 ммоль/л) не поступалася ефективністю високоінтенсивній терапії статинами (Hong, 2023). Таким чином, можна підібрати терапевтичний підхід залежно від індивідуальної варіабельності реакції пацієнта на лікування статинами.

— Які є рекомендації щодо застосування гіполіпідемічної терапії в пацієнтів із ХХН?

Основною причиною захворюваності та смерті серед осіб із ХХН є ССЗ (Thompson, 2015). Навіть після коригування відомих чинників ризику ІХС, як-от ЦД та АГ, рівень смертності в цій когорті хворих зростає із погіршенням стану за ХХН (Matsushita et al., 2010).

Спад розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) має лінійний вплив на ймовірність розвитку ІХС, досягаючи майже потрійного підвищення ризику смертності від ССЗ при рШКФ <15 мл/хв/1,73 м² (Manjunath et al., 2003; Visseren et al., 2021). За рекомендаціями ESC (2021) щодо профілактики ССЗ, визначення цільового рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ХХН має відповідати категорії СС-ризик. В оновлених практичних рекомендаціях KDIGO (2024) щодо лікування осіб із ХХН зазначено, що терапія на основі статинів раз на добу є безпечною (зокрема, у хворих, які перебувають на діалізі). Це підтверджено для застосування аторвастатину (20 мг), розувастатину (10 мг) і симвастатину (20 мг) у поєднанні з езетимібом (10 мг) (Baigent et al., 2011; Reith et al., 2017).

У пацієнтів із ХХН схеми лікування на основі статинів рекомендовано вибирати так, щоб максимізувати абсолютне зниження рівня ХС ЛПНЩ для досягнення найбільшої користі лікування (СТТ Collaboration, 2016). Результати когортного дослідження пацієнтів віком >65 років із ХХН 3-4-ї стадії та без попередньої атеросклеротичної СС-події засвідчили, що початок приймання статинів був пов'язаний із нижчим ризиком смертності від усіх причин порівняно з тими, у кого такого лікування не було розпочато (Bagaev, 2023). Такі дані мають бути підтвержені в рандомізованих клінічних дослідженнях, хоча натепер це може бути аргументом проти відмови або скасування призначення статинів для первинної профілактики в літніх пацієнтів із ХХН 3-4-ї стадії.

Висновки

Нині ефективною стратегією поліпшення комплаєнсу пацієнтів до лікування є вибір якісного, безпечного та економічного засобу гіполіпідемічної терапії. На фармринку України компанія «Асіно» представляє розувастатин у декількох формуляціях: **Клівас**[®] – розувастатин 10/20 мг (виробництва ТОВ «Асіно Україна»), **Клівас**[®] **Дуо** – дуопіл розувастатин + АСК (Польща), **Клівас**[®] **Плюс** – фіксована комбінація розувастатину з езетимібом (Греція).

Використання дуопілів та фіксованих комбінацій є актуальним підходом у лікуванні багатьох захворювань, адже це сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до терапії та одночасно забезпечує високу ефективність дії цих препаратів. Початкову комбіновану терапію, зокрема фіксованою комбінацією розувастатину 20 мг з езетимібом 10 мг, доцільно застосовувати у пацієнтів із ГКС, особливо за високого ризику СС-подій, із рівнем ХС ЛПНЩ >2,6 ммоль/л із коморбідністю, старшого віку, із поганою переносимістю інтенсивної статинотерапії в анамнезі. Перегляд стратегії лікування з переходом на комбіновану терапію у всіх інших випадках можливий у ранні терміни та на індивідуальній основі. Зокрема, пацієнтам, які отримували у стаціонарі інтенсивну монотерапію статинами із задовільною переносимістю, рекомендовано не пізніше ніж за 4-6 тижнів виконати контроль показників ХС ЛПНЩ та в разі недосягнення ліпідної цілі (<1,4 ммоль/л) перейти на комбіновану терапію.

Підготувала **Ольга Загора**

UA-CARD-PUB-092024-113



Клівас® Duo: практичний досвід застосування в різних клінічних ситуаціях

Поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) продовжує неухильно зростати в усьому світі. Ефективна профілактика, спрямована на запобігання розвитку ССЗ у здорових осіб та серцево-судинних (СС) ускладнень у кардіологічних хворих, є одним із основних завдань сучасної медицини. Профілактичні заходи включають модифікацію способу життя і використання фармакологічних засобів, що діють на різні ланки патогенетичного процесу. Тож багатьом пацієнтам із ССЗ доводиться приймати велику кількість препаратів, що обтяжливо та незручно. З погляду на це лікарі часто вдаються до призначення дуо- й поліпів. Ми звернулися до провідних експертів із запитаннями щодо важливих аспектів профілактики ССЗ та попросили поділитися практичним досвідом застосування дуопілу Клівас® Duo (ACINO, Україна) в умовах реальної клінічної практики.

? Які фактори ризику потребують особливої уваги в умовах профілактики ССЗ?



Богдан Володимирович Назвальський, лікар-кардіолог відділення серцево-судинної та рентгеноваскулярної хірургії КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2», нагадав, що гіполіпідемічна та антитромбоцитарна терапія є стандартними методами вторинної профілактики гострих тромботичних подій у пацієнтів із підвищеним СС-ризиком (McGinnis et al., 2007).

В останніх метааналізах підтверджено такі ефекти розувастатину, як потужна гіполіпідемічна дія, ефективність при поєднанні ССЗ і цукрового діабету (ЦД), здатність знижувати ризик рецидивуючої венозної тромбоемболії, вплив на запальні біомаркери і біомаркери згортання крові (Zhang et al., 2020; Joseph et al., 2022).

Антитромбоцитарна терапія посідає важливе місце у вторинній профілактиці низки ССЗ, насамперед ІХС, а також інсульту та захворювань периферичних артерій. (Amarengo et al., 2020). Для досягнення максимального антитромботичного ефекту зазвичай достатньо застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у добовій дозі 75-100 мг. Саме таке дозування зазначене у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо ведення пацієнтів з ІХС і вважається низьким. Кількість побічних ефектів АСК із боку шлунково-кишкового тракту збільшується при застосуванні вищих доз.

Також наявні дані свідчать про ефективність добової дози 75-100 мг для профілактики ішемічних подій у хворих на ІХС з/без інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі. У межах дослідження ADAPTABLE застосування АСК у дозі 325 мг не показало суттєвого впливу на зниження смертності, частоти ІМ та інсульту порівняно із дозою 81 мг (Sleem et al., 2023).

У пацієнтів із ЦД із високим або дуже високим ризиком розвитку ССЗ застосування АСК у низьких дозах можна розглядати як первинну профілактику (Ib, A). У дослідженні PolyIgan, проведеному в країнах із низьким і середнім рівнем доходів, було продемонстровано, що стратегія з використанням поліпів, що містять АСК, ефективні для запобігання серйозним СС-подіям (Roshandel et al., 2019). Поліпів — лікарський засіб, зазвичай у формі капсули, в якій містяться декілька окремих таблеток. Завдяки цьому кожен із компонентів зберігає свої, притаманні їм, властивості та особливості фармакокінетики.

Богдан Володимирович зазначив, що у відділенні серцево-судинної та рентгеноваскулярної хірургії КНП «ТКМЛ № 2», де він працює кардіологом, переважно всі пацієнти груп високого та дуже високого СС-ризiku. За 2023 р. було виконано 531 ендovasкулярне втручання на коронарних артеріях, із них ургентно з приводу гострого коронарного синдрому (ГКС) простентовано 214 осіб, при цьому 192 випадки — з елевацією сегмента ST (STEMI). Внаслідок рефрактерного кардіогенного шоку на тлі тяжкої реперфузії та багатосудинного ураження коронарного русла померло 9 осіб зі STEMI. Летальність після планових втручань не зафіксовано.

У передопераційному періоді хворі отримували високоінтенсивну статинотерапію розувастатином (Клівас, 40 мг), АСК (300 мг) та тікагрелор (180 мг), у післяопераційному періоді — розувастатин (Клівас, 40 мг), АСК (100 мг) і тікагрелор (90 мг двічі на день). На амбулаторний етап пацієнтам було рекомендовано комбінований препарат Клівас® Duo (20/100 мг) із метою підвищення прихильності до медикаментозного лікування. Слід звернути увагу, що обране дозування АСК 100 мг відповідало рекомендаціям.

Під час повторних оглядів на тлі застосування комбінованого препарату було відзначено кращий комплаєнс хворих, при цьому побічних реакцій чи непереносимості АСК не спостерігалось. Відповідно, проста схема терапії — одна таблетка один раз на день — допомагає досягти максимальної прихильності пацієнтів.

Таким чином, на думку Б.В. Назвальського, лікарі мають завжди звертати увагу на прихильність пацієнтів до терапії. Її можна поліпшити шляхом модифікації способу життя хворого та наголошення на важливості дотримання схеми лікування, а також зменшення кількості призначуваних препаратів за допомогою дуо- й поліпів.

? Як довго можна приймати Клівас® Duo в комплексі з клопидогрелем?



Як зазначив Микола Миколайович Перепелюк, к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Одеського національного медичного університету, препарат Клівас® Duo (комбінація розувастатину та АСК) є стандартною складовою планового позитивного лікування пацієнтів із клінічно значущими атеросклеротичними ССЗ (АССЗ). Однак у разі загострення останніх часто виникає потреба в додаванні другого антиагреганту — клопидогрелю.

На сьогодні подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) АСК та клопидогрелем рекомендована у наступних випадках:

- при ГКС (ESC, 2017; Byrne et al., 2023);
- за транзиторної ішемічної атаки (ТІА) чи малого ішемічного інсульту (Prasad et al., 2018).

У пацієнтів із ГКС тривалість ПАТТ зумовлена геморагічним ризиком, який можна визначити за різними шкалами, наприклад CRUSADE чи PRECISE-DAPT. При цьому остання не поступається CRUSADE, до того ж зручніша у використанні.

При ГКС тривалість ПАТТ становить 12 місяців — незалежно від того, виконувалася ангіопластика чи ні, з наступною деескалацією до монотерапії. У разі наявності в осіб із ГКС високого ризику геморагічних ускладнень (≥ 25 балів за PRECISE-DAPT), ПАТТ призначають на один місяць із наступним переходом на позитивне застосування одного антиагреганту (ESC, 2017; Byrne et al., 2023). У хворих після ГКС, в яких через 3-6 місяців застосування ПАТТ не зафіксовано геморагічних чи ішемічних подій, котрі мають проміжний геморагічний ризик, редукція ПАТТ із подальшим переходом на монотерапію АСК у складі препарату Клівас® Duo залишається на розсуд лікаря (Byrne et al., 2023).

В осіб із ТІА чи малим ішемічним інсультом ПАТТ має невелику додаткову, але доказову користь. Її застосовують у перші 24 год після візуалізації головного мозку та протягом 10-21 доби із наступним поверненням до монотерапії антиагрегантом, тобто продовженням приймання препарату Клівас® Duo з відміною клопидогрелю (Prasad et al., 2018).

? Які показники крові слід контролювати під час ПАТТ?

Микола Миколайович зауважив, що коагулограма не відображає реакції конкретного пацієнта на ПАТТ. Агрегатограма, яку виконують лише у деяких лабораторіях, не дозволяє верифікувати/прогнозувати клінічного ефекту ПАТТ. Тестування щодо генотипу CYP2C19 та, як наслідок, прогнозування впливу антиагрегантів також не продемонструвало клінічних переваг. Тому при застосуванні ПАТТ контроль показників крові не потрібен (Cayla et al., 2016; Collet et al., 2016).

? В яких випадках Клівас® Duo призначають у дозуванні розувастатин/АСК 5/100 мг?



Лікарка-кардіологиня диспансерно-поліклінічного відділення КП «Полтавський обласний клінічний медичний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної Ради» Олена Володимирівна Бетіна підкреслила, що Клівас® Duo — комбінований препарат, який містить у своєму складі молекулу розувастатину в дозах 5, 10 або 20 мг та 100 мг АСК. Це найефективніша комбінація для вторинної профілактики ССЗ.

Із метою вторинної профілактики статини призначають усім пацієнтам, які мають задокументоване АССЗ, зокрема при: ГКС, операціях із приводу коронарної реваскуляризації (як-от аортокоронарне шунтування, стентування коронарних артерій), ішемічному інсульті, ТІА, захворюваннях периферичних артерій, виразній атеросклеротичній бляшці тощо.

У настанові АСС/АНА йдеться про необхідність застосування максимально переносимої статинотерапії в межах вторинної профілактики (Arnett et al., 2019). Пані Олена зазначила, що у своїй практиці зазвичай віддає перевагу дозуванню препарату Клівас® Duo 10/100 або 20/100 мг.

Проте є випадки, коли пацієнтам рекомендовано низькодозову статинотерапію, а саме Клівас® Duo по 5/100 мг. До таких відносять:

- непереносимість статинів високої інтенсивності;
- ризик розвитку або вже наявність в анамнезі побічних ефектів, насамперед статин-асоційованих м'язових симптомів;
- підвищення рівня креатинфосфокінази менш ніж у 4 рази або трансаміназ більш ніж у 3 рази;
- супутня терапія деякими групами антибіотиків, які підвищують ризик міопатії.

У 2014 р. Національна ліпідна асоціація США (NLA) запропонувала шкалу для оцінки ймовірності статин-асоційованих м'язових симптомів у хворих, які приймають статини (таблиця).

Також О.В. Бетіна зауважила, що пацієнтам похилого віку (>75 років) зі значним порушенням функції нирок та/або потенційним ризиком медикаментозної взаємодії терапію статинами слід починати з мінімальної дози, зокрема з 5 мг розувастатину.

Таким чином, насамперед важливо ретельно зібрати анамнез та перевірити рівень трансаміназ й індексу де Рітиса для підбору правильного комбінованого препарату та збільшення прихильності пацієнта до лікування.

Які є групи пацієнтів та критерії для вибору дози Клівасу Дуо?



Зоряна Степанівна Андрійців, лікарка-кардіологиня КЗ «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр», зазначила, що рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з атеросклерозу (ESC/EAS, 2016) щодо лікування дисліпідемій для стратифікації СС-ризиків передбачають розподіл пацієнтів на дві категорії. Насамперед це хворі з дуже високим і високим СС-ризиком, що не підлягають подальшій оцінці, потребують активної модифікації всіх чинників ризику та мають: встановлене ССЗ, ЦД 1-го або 2-го типу, дуже значні прояви тільки одного фактора ризику (загальний ХС >8 ммоль/л, ХС ЛПНЩ >6 ммоль/л та артеріальний тиск >180/110 мм рт. ст.) або хронічну хворобу нирок (ХХН). Усім іншим пацієнтам рекомендовано проводити стратифікацію ризику за шкалою SCORE.

Категорія СС-ризиків пацієнта також передбачає визначення цільового показника ХС ЛПНЩ за принципом «чим вищий ризик, тим нижчий цільовий рівень»:

- дуже високий – ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л;
- високий – ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л;
- помірний/низький – ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л.

Статинотерапію помірної інтенсивності рекомендовано в межах первинної профілактики ССЗ пацієнтам із високим СС-ризиком або хворим на ЦД із помірним СС-ризиком. Своєю чергою високоінтенсивна статинотерапія показана всім особам із документованими ССЗ, пацієнтам ≤75 років, хворим на ЦД із високим СС-ризиком, а також за наявності ХС ЛПНЩ ≥4,9 ммоль/л.

Призначення статинів потребує високої прихильності до лікування. За даними вітчизняного реєстру, комплаєнс хворих після ГКС щодо статинотерапії знижується із 93,5 до 58,8%, за наявності артеріальної гіпертензії та ІХС – до 37%, хронічної ІХС – до 78,14%. Що стосується АСК, цей показник знижується з 85,8 до 70,9% протягом шести місяців у пацієнтів із ГКС.

Основна перевага застосування комбінації статину та АСК полягає у поліпшенні дотримання режиму терапії (а це +30% додаткової прихильності для постійного базисного лікування і вторинної профілактики АССЗ).

Клівас® Дуо – сучасний високотехнологічний дуопіл, 1 капсула якого містить 5, 10 або 20 мг розувастатину та 100 мг АСК. При цьому дозування 5/100 мг є раціональним для особливих груп хворих, 10/100 мг підходить особам із помірною дисліпідемією та численними коморбідностями, а 20/100 мг – основній групі хворих.

Окремо експертка зупинилася на категорії пацієнтів, яким показане приймання розувастатину в дозі 5 мг. Зокрема вона зауважила, що у практиці лікаря-кардіолога дозування розувастатину 5 мг використовується вкрай рідко. З огляду на безпеку застосування розувастатину та необхідну інтенсивність статинотерапії відносно розрахованого СС-ризиків, лікування розувастатином у дозі 5 мг є доцільним у таких випадках:

1. Початкова доза препарату для лікування дисліпідемії становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, а також тих, хто приймав інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази.
2. Рекомендована початкова доза для хворих віком від 70 років становить 5 мг.
3. Доза препарату для дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 5-20 мг/добу.
4. Початкова доза для пацієнтів із порушенням функції нирок помірної тяжкості (кліренс креатиніну <60 мл/хв) становить 5 мг.
5. В осіб із тяжким порушенням функції печінки спостерігається підвищення експозиції розувастатину, тому доза має становити 5 мг, а дозування 10 мг та вище слід призначати з обережністю.
6. Для азійської раси характерна підвищена системна експозиція статинів, тому рекомендована початкова доза розувастатину для них становить 5 мг.
7. Для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії початкова доза також має бути 5 мг.

Таблиця. Визначення клінічного індексу статин-асоційованих м'язових симптомів	
Клінічні симптоми (поява нових або погіршення наявних м'язових симптомів)	Бали
Локалізація та характер	
Симетричний біль у м'язах стегон	3
Симетричний біль у литкових м'язах	2
Симетричний біль у проксимальних м'язах верхніх кінцівок	2
Неспецифічний асиметричний біль у м'язах	1
Час появи симптомів	
Поява симптомів <4 тижнів	3
Поява симптомів 4-12 тижнів	2
Поява симптомів >12 тижнів	1
Відповідь на відміну статинів	
Зменшення клінічних проявів впродовж 2 тижнів	2
Зменшення клінічних проявів впродовж 2-4 тижнів	1
Відсутнє зменшення клінічних проявів навіть через 4 тижні	0
Повторне призначення статинів	
Повторна поява м'язових симптомів упродовж 4 тижнів	3
Повторна поява м'язових симптомів через 4-12 тижнів	1
Клінічний індекс статин-індукованої міалгії	
Вірогідний	9-11
Можливий	7-8
Малоймовірний	<7

Які переваги від призначення Клівасу Дуо можна очікувати у пацієнтів із ССЗ?



Як наголошує **Олександр Вікторович Лиманський, лікар-кардіолог медичного центру «МЕД ОК» (м. Вінниця),** абсолютно всім пацієнтам високого та дуже високого ризику СС-ускладнень показана статинотерапія високої інтенсивності (Knuuti et al., 2020). Найбільші переваги щодо очікуваного зниження рівня ХС ЛПНЩ (>50% від вихідного рівня) має розувастатин у дозі 20 мг (Satarano et al., 2016).

Більше спірних питань виникає тоді, коли справа стосується антитромбоцитарної терапії. Це пояснюється тим, що протягом тривалого часу ледь не всю популяцію пацієнтів старше 40 років переконували в необхідності приймання АСК, що сприяло високій прихильності до лікування АСК. Однак така тенденція, на жаль, відсутня, коли мова йде про статини та препарати інших груп для лікування ССЗ (Kulkarni et al., 2006).

Клівас® Дуо – простий і доступний спосіб підвищити прихильність до статинотерапії, принаймні до «аспіринового» рівня. Проте в контексті застосування препарату Клівас® Дуо мова йде не лише про комплаєнс пацієнтів. Згідно з результатами дослідження Liu et al. (2023), фіксована комбінація розувастатину та АСК знижувала ризик ССЗ на 66% та гострих СС-подій – на 70%, як порівняно із монотерапією АСК, так і при її поєднанні з іншими статинами.

У вторинній профілактиці провідне місце Клівас® Дуо є прозорим і безпечним. Призначення препарату пацієнтам після перенесеного ІМ та ішемічного інсульту має найвищий клас рекомендацій і рівень доказовості (I, A) (Pieroli et al., 2016). Однак така категорія хворих, окрім базового лікування, потребує призначення додаткових препаратів. Як відомо, існує підтверджена обернена кореляція між кількістю пігулок та прихильністю до терапії (Castellano et al., 2014). Застосування поліпілу в межах лікування таких пацієнтів дозволяє не лише досягти кращої ефективності та адитивної взаємодії обох молекул, але й зменшити відсоток недотримання призначень (Webster et al., 2016).

Олександр Вікторович зазначив, що в його особистій практиці пацієнти найрідше вдаються до самовільної відміни розувастатину, саме коли він йде у фіксованій комбінації з АСК. Адже постінфарктний хворий навряд чи вирішить відмінити «розріджувач», на відміну від статину, роль якого до кінця не усвідомлює. Відповідно, використання Клівасу Дуо не лише розв'язує проблему статинофобії пацієнтів, але й економить час лікаря, який витрачається на переконання необхідності терапії статинами.

Варто зауважити, що у вторинній профілактиці місце комбінації розувастатину та АСК доволі догматичне, а пацієнти після ішемічного інсульту чи ІМ вже досить сумлінні через пережите. Однак у первинній профілактиці її роль дещо «розмита», а прихильність – задача із зірочкою.

Отже, кому призначати комбінацію розувастатину та АСК? Насамперед це пацієнти з інструментально верифікованим стенозом каротидної артерії, за відсутності чітких протипоказань (ESC, 2019). Також Американська діабетологічна асоціація (ADA, 2023) рекомендує застосування даної комбінації у хворих на ЦД із такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ожиріння тощо. Адже ці пацієнти мають дуже високий ризик СС-ускладнень, навіть за відсутності вже перенесених серйозних СС-подій.

Чи доречно призначення Клівасу Дуо пацієнтам після ІМ із загостренням геморою?



Ірина Миколаївна Січкарук, к.мед.н., завідувачка відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії КП «Медичне об'єднання Луцької міської територіальної громади», зазначає, що призначення препарату Клівас® Дуо пацієнтам із загостренням геморою після ІМ може бути водночас і корисним, і ризикованим. Розглянемо, чому це так.

Пацієнти, які перенесли ІМ, часто стикаються із супутніми патологіями, серед яких і загострення геморою. Тому в таких хворих, окрім ефективності, надзвичайно важливо оцінювати співвідношення користь/ризик для всіх призначуваних препаратів. Клівас® Дуо – комбінований препарат, що містить АСК та розувастатин, може бути оптимальним рішенням для такої категорії пацієнтів.

До потенційних переваг використання Клівасу Дуо належать (Wu et al., 2018):

1. Зменшення ймовірності повторних випадків ІМ. АСК допомагає запобігти утворенню тромбів, що є критично важливим для пацієнтів після ІМ. Це знижує ризик повторних інфарктів та інших СС-подій.

2. Зниження рівня ХС ЛПНЩ завдяки гіполіпідемічній дії розувастатину. Це сприяє зменшенню ймовірності атеросклерозу та СС-ускладнень, що особливо важливо для пацієнтів після ІМ.

Ризики застосування Клівасу Дуо, а саме шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) – одна з найбільш обговорюваних тем. Це особливо небезпечно для осіб із виразковою хворобою в анамнезі або іншими гастроінтестинальними розладами. Пацієнти мають перебувати під пильним наглядом медичного персоналу, щоб вчасно виявити та запобігти можливим ускладненням (Фролова-Романюк, 2016).

Також пані Ірина підкреслила необхідність звертати увагу на можливі медикаментозні взаємодії, оскільки пацієнти після ІМ часто приймають кілька препаратів одночасно. Наприклад, застосування АСК з іншими антикоагулянтами може значно підвищити ризик кровотеч. Важливо ретельно контролювати та коригувати лікування, беручи до уваги всі ймовірні взаємодії (Collet et al., 2020).

Які існують рекомендації для безпечного використання Клівасу Дуо?

За словами Ірини Миколаївни, при прийнятті рішення на користь призначення препарату Клівас® Дуо насамперед слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта, його медичну історію, поточний стан здоров'я та додаткові медикаменти, які він приймає (Collet et al., 2020). Лікарі зобов'язані уважно оцінити всі ризики та користь перед призначенням Клівасу Дуо.

Безумовно, необхідно забезпечити регулярний моніторинг коморбідних пацієнтів. Зокрема, вони мають проходити постійні обстеження для контролю рівня ХС, функції печінки та можливих побічних ефектів, як-от м'язовий біль чи симптоми ШКК. Це допоможе вчасно виявити й запобігти ймовірним ускладненням.

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 12

Пацієнти повинні постійно контактувати з лікарем і повідомляти про будь-які зміни в симптоматиці або побічні ефекти. Лікарі мають бути готові коригувати лікування на основі нових даних та стану хворого.

Підсумовуючи, І.М. Січкарук зазначила, що Клівас® Дуо може бути ефективним варіантом лікування для пацієнтів з ІМ, які страждають на загострення геморою. Однак слід пам'ятати, що його застосування пов'язане із певними ризиками, які необхідно виявляти та ретельно контролювати. Індивідуальний підхід, регулярний моніторинг і тісна співпраця з лікарем є ключовими для запровадження безпечної та дієвої терапії.

Як правильно призначити Клівас® Дуо пацієнтам із ХХН?



У цьому питанні допомогла розібратися **Лілія Іванівна Зелененька, к.мед.н., лікарка-кардіологиня, доцентка Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.** Вона зазначила, що сьогодні на тлі зростання поширеності ССЗ та ЦД у світі кількість хворих на ХХН продовжує збільшуватися. Регулярний контроль рівня ліпідів у крові та гіполіпемічна терапія у пацієнтів із ХХН розглядаються як елементи нефропротекції, оскільки спрямовані на гальмування процесів нефросклерозу й рекомендовані вже на ранніх стадіях. Лікування статинами в осіб із ХХН протипоказане лише хворим на діалізі або після трансплантації нирок.

За даними метааналізу, АСК забезпечує 25% зниження відносного щорічного ризику серйозних СС-подій. Було продемонстровано, що у когорті осіб без діагностованих ССЗ використання АСК асоціювалося із достовірним зменшенням ймовірності розвитку ІХС на 46% серед тих, у кого рівень ліпопротеїну (а) перевищував 2,78 ммоль/л.

Сучасний кардіологічний дуопіл Клівас® Дуо – комбінація розувастатину (5, 10 і 20 мг) та АСК (100 мг) з метою зниження ризику ССЗ, є виправданою терапевтичною стратегією для особливо вразливої категорії пацієнтів із ХХН. Слід зазначити, що в осіб із легким і помірним порушенням функції нирок (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації [рШКФ] >30 мл/хв/1,73 м²) коригування дози не потрібне.

З огляду на наявні наукові обґрунтування, клінічне застосування дуопілу Клівас® Дуо є ефективною стратегією в щоденній рутинній практиці. На додаток, Клівас® Дуо характеризується важливою перевагою – економічною доступністю. Адже фіксована комбінація препаратів практично завжди дешевша, ніж окремі компоненти, що також сприяє формуванню високої прихильності до лікування у пацієнтів.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 67 років, в анамнезі – ЦД 10 років, гіпертонічна хвороба 7 років.

Скарги: стискаючий біль за грудиною при ходьбі на відстань 500 м, задишка, що тамується після відпочинку через 1-2 хв. **Приймає:** метформін (2 г/добу), постійно периндоприл (8 мг/добу), амлодипін (5 мг/добу), періодично аторвастатин (10 мг/добу).

При об'єктивному обстеженні: офісний артеріальний тиск – 136/74 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 82 уд./хв; за даними електрокардіографії – ритм синусовий, правильний, на ехокардіографії – ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. **Біохімічний аналіз крові:** глюкоза – 6,7 ммоль/л, глікований гемоглобін – 7,1%, креатинін – 98 мкмоль/л, загальний ХС – 5,4 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,8 ммоль/л, рШКФ – 51,6 мл/хв/1,73 м². Загальний аналіз сечі: білок – 0,045 г/л.

Терапія: на підставі даних клінічного обстеження лікування потребувало корекції, а саме додавання високоінтенсивної статинотерапії розувастатином у дозі 20 мг/добу з метою запобігання атеротромботичним

подіям та АСК по 75-100 мг/добу. Вибір препарату було зроблено на користь дуопілу Клівас® Дуо (20/100 мг). Також для лікування стенокардії було призначено β-блокатор бісопролол у дозі 5 мг/добу (ESC, 2019).

Динамічне спостереження через вісім тижнів продемонструвало зниження ХС ЛПНЩ до 1,78 ммоль/л (на 53,16% від вихідного рівня). Подібні результати були отримані в низці інших клінічних випадків.

На тлі терапії АСК має місце підвищення частоти ШКК порівняно із клопидогрелем. Як щодо застосування комбінації АСК із розувастатином?



Як зауважив **Тарас Васильович Чендей, лікар-кардіолог вищої категорії, к.мед.н., доцент кафедри госпітальної терапії Ужгородського національного університету, заступник директора з медичних питань КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ЗОР,** деякі лікарі-практики

вважають, що клопидогрель асоційований із меншою гастротоксичністю порівняно з АСК. Це обґрунтовують прямою цитопатичною дією АСК на клітини слизової оболонки наслідок пригнічення синтезу захисних простагландинів. Оскільки клопидогрель не впливає на утворення простагландинів, його використання пов'язується із нижчим ризиком гастропатій та ШКК. У цьому контексті доцільно розглянути результати рандомізованих або популяційних досліджень, в яких вивчали ефективність та безпеку антитромбоцитарних препаратів.

У випробуванні CAPRIE порівнювали застосування клопидогрелю та АСК для зниження ризику СС-подій. При лікуванні клопидогрелем протягом майже двох років ШКК спостерігалися у 1,99% пацієнтів, тоді як на тлі використання АСК (325 мг/добу) – у 2,66%, при цьому частота великих (зокрема внутрішньочерепних) кровотеч не відрізнялася у двох групах (CAPRIE Steering Committee, 1996). Слід зауважити, що наразі у клінічній практиці не призначають АСК у дозі 325 мг/добу. До того ж добре відомо, що ризик ШКК при застосуванні АСК є дозозалежним. Відтак, можна припустити, що на тлі приймання АСК по 75 мг/добу ризик ШКК буде зіставним із таким при лікуванні клопидогрелем.

У нещодавно проведеному рандомізованому дослідженні STOPDAPT-2 вивчали ефективність монотерапії АСК або клопидогрелем у пацієнтів, які перенесли стентування коронарних артерій і завершили курс ПАТТ. Протягом п'яти років спостереження не було виявлено істотних відмінностей щодо частоти великих кровотеч при застосуванні клопидогрелю (4,44%) та АСК (4,92%) (Watanabe et al., 2024).

Також пан Тарас звернув увагу на те, що для первинної профілактики ССЗ антитромбоцитарним засобом першої лінії є саме АСК у дозі 75-100 мг, а клопидогрель рекомендують лише у разі непереносимості АСК.

Своєю чергою розувастатин жодним чином не впливає на ризик кровотеч під час сумісного використання з АСК, оскільки не має з нею ані фармакодинамічних, ані фармакокінетичних взаємодій.

Яка комбінація препаратів є ефективнішою при перенесеному ІМ та супутній ХХН: аторвастатин + АСК чи розувастатин + АСК (Клівас® Дуо)?



Олена Михайлівна Лисунець, к.мед.н., лікарка-кардіологиня вищої категорії, завідувачка кардіоревматологічного експертно-реабілітаційного відділення з ліжками денного перебування Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України (м. Дніпро), зазначила, що лікування

пацієнтів з ІХС, перенесеним ІМ та ХХН спрямоване насамперед на подовження тривалості та поліпшення якості життя.

Причиною смерті хворих на хронічну ІХС із порушенням функції нирок зазвичай є саме ускладнення ІХС, а не термінальна ниркова недостатність (Gansevoort et al., 2013). Дисфункція нирок асоційована із рівнем інтенсивності запалення, ендотеліальною дисфункцією, атеросклерозом, вразливістю атеросклеротичної бляшки. В осіб із ХХН атеросклеротична бляшка більше насичена ліпідами і менше – сполучною тканиною, що підвищує її нестабільність (Beddhu et al., 2021).

Статини призначають усім пацієнтам зі встановленим діагнозом ІХС за відсутності протипоказань, незалежно від рівня загального ХС або ХС ЛПНЩ (ESC, 2021). У численних дослідженнях показано здатність препаратів знижувати ризик СС-подій у хворих на ІХС із помірною дисфункцією нирок (рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м²) (Koren et al., 2009). Відомо, що довготривале інтенсивне лікування статинами сприяє стабілізації атеросклеротичної бляшки та навіть її регресу, а також зменшує кількість фатальних і нефатальних ішемічних подій (Steven et al., 2006; Chou et al., 2023).

За даними метааналізу Y. Wu et al. (2012), найпопулярніші статини, як-от розувастатин та аторвастатин, мають виразні ренопротекторні ефекти. Результати були отримані у 16 рандомізованих контрольованих дослідженнях, присвячених їх впливу на ШКФ та протеїнурію у різних категоріях пацієнтів. Обидва препарати сприяли збільшенню ШКФ та значному зниженню протеїнурії. Таку ефективність статинів щодо функції нирок вчені пов'язують із поліпшенням ліпідного профілю на тлі їх застосування.

Також у дослідженні JUPITER пацієнти із помірною ХХН отримували розувастатин у дозі 20 мг. У результаті на тлі терапії спостерігалось зниження ризику розвитку ІМ, інсульту, госпіталізацій із приводу нестабільної стенокардії на 45%, кардіоваскулярної та загальної смертності на 44% (Brendan et al., 2010).

Пацієнти із перенесеним ІМ та ХХН відносяться до групи дуже високого ризику. Ймовірність повторних СС-подій та смертність корелюють із рівнем ХС ЛПНЩ, тому інтенсивність його зниження є важливою опцією. Відповідно до рекомендацій, для хворих після перенесеного ІМ цільове значення ХС ЛПНЩ становить 1,4 ммоль/л, або зниження ЛПНЩ має бути ≥50% від вихідного рівня (ESC, 2021).

За даними досліджень, розувастатин є ефективнішим за аторвастатин щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ. Як засвідчили результати VOYAGER, застосування розувастатину навіть у менших дозах дозволило досягти нижчих значень ХС ЛПНЩ порівняно з аторвастатином (Björn et al., 2016).

Пацієнти з ІХС, перенесеним ІМ та ХХН потребують постійної терапії декількома ліками, передусім статинами та АСК за відсутності протипоказань. Відомо, що із кожним додатково призначеним препаратом комплаєнс хворих суттєво знижується, особливо у довгостроковій перспективі (Bansilal et al., 2016; Claxton et al., 2001). Сучасним втіленням концепції поліпілу, як одного із найдієвіших та фармакоеконімічно вигідних способів поліпшення прихильності, є препарат Клівас® Дуо, який поєднує АСК (100 мг) і розувастатин у середніх і малих дозах (20, 10 або 5 мг).

Підсумовуючи, О.М. Лисунець наголосила, що Клівас® Дуо є оптимальним комбінованим препаратом для зниження СС-ризиків в осіб після ІМ та ХХН ІІІ стадії за рахунок одночасного впливу на різні фактори. Вчені закликають лікарів завжди розраховувати ШКФ та використовувати тільки рекомендовані дози препаратів для відповідної категорії пацієнтів (Shin et al., 2022).

Чи достатньо пацієнтам у перші два місяці після ІМ приймати Клівас® Дуо в дозі 20/100 мг у межах високоінтенсивної статинотерапії?



Лікарка-кардіологиня, завідувачка консультативної поліклініки КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний психоневрологічний диспансер» Галина Ярославівна Максим нагадала, що лікування дисліпідемії проводять відповідно до наявних рекомендацій (ESC, 2023). Загальновідомо, що на тлі зниження рівня ХС ЛПНЩ після ГКС зменшується ймовірність розвитку СС-подій.

Метою терапії в межах вторинної профілактики є зниження ХС ЛПНЩ до $<1,4$ ммоль/л та/або на $\geq 50\%$ порівняно з вихідним рівнем. Для пацієнтів, у яких протягом двох років спостерігалася друга СС-подія, цільовий показник ХС ЛПНЩ становить $<1,0$ ммоль/л. Із метою прогностичної користі приймання статинів високої інтенсивності слід розпочинати якомога раніше після госпіталізації та підвищувати до максимально переносимої дози для досягнення цільових значень ХС ЛПНЩ. Рівень ліпідів слід повторно оцінювати через 4–6 тижнів після лікування або корекції дози, щоб визначити, чи було досягнуто цільових показників, і перевірити переносимість статину. Терапевтичну схему за потреби може бути відкориговано (ESC, 2023).

Розувастатин у дозі 20–40 мг вважається високоінтенсивною статинотерапією із виразним гіполіпідемічним ефектом. Як показують дослідження, розувастатин навіть у дозі 10 мг дієво знижує ХС ЛПНЩ на 47% (Clearfield et al., 2006).

Пацієнти після СС-подій потребують пильної уваги щодо подальшого ведення та контролю. Закономірно постає питання про те, чи достатньо у перші два місяці після ІМ приймати Клівас® Дуо (розувастатин + АСК) у дозі 20/100 мг. Згідно з рекомендаціями щодо менеджменту хворих після ГКС, розувастатин у дозі 20 мг розглядається як варіант високоінтенсивної статинотерапії.

Пані Галина поділилася особистим позитивним досвідом застосування дуопілу Клівас® Дуо. Під наглядом знаходився 21 пацієнт після перенесеного гострого ІМ; 80% мали обтяжений анамнез (куріння, недотримання дієти, спадковість), 70% – артеріальну гіпертензію. Перкутанних втручань проведено не було через пізнє звернення по медичну допомогу.

Показник ХС ЛПНЩ коливався в межах 3–4,3 ммоль/л. Оскільки пацієнтів було віднесено до групи дуже високого ризику, мета лікування полягала у досягненні рівня ХС ЛПНЩ 1,4 ммоль/л або зниження на $\geq 50\%$ від вихідного рівня. Перевагу було віддано комбінованому препарату Клівас® Дуо в дозі 20/100 мг на основі розувастатину та АСК, що має підтверджену ефективність та перевірену біодоступність. Контроль ліпідогамі проводили через 8–12 тижнів.

За результатами, 95% хворих, які отримували дуопіл Клівас® Дуо, досягли 50% зниження рівня ХС ЛПНЩ (5% – не дотримувалися призначень). У пацієнтів спостерігалися хороша переносимість терапії та ліпший комплаєнс. Тому призначену терапію було продовжено і надано рекомендації щодо корекції факторів ризику.

Отже, можна дійти висновку, що призначення комбінації розувастатину та АСК, а саме Клівасу Дуо в дозі 20/100 мг, як високоінтенсивної статинотерапії пацієнтам після перенесеного гострого ІМ завдяки формі дуопілу дозволяє досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ, а також підвищити прихильність до лікування.

? Який час доби є оптимальним для приймання препарату Клівас® Дуо?



Лікарка-кардіологія, завідувачка консультативно-діагностичного відділення Інституту ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комисаренка НАМН України, д.мед.н. Марія Сергіївна Черська підкреслила, що лікарі часто призначають АСК і статини для профілактики ССЗ, та оптимальний час їх приймання може вплинути на ефек-

тивність лікування і зменшення побічних ефектів. Розглянемо детальніше найліпші періоди доби для застосування цих препаратів.

АСК застосовується для запобігання тромбозам завдяки своїм антиагрегантним властивостям. Препарат інгібує фермент ЦОГ, що сприяє зниженню утворення тромбоксану А₂ і, відповідно, зменшенню агрегації тромбоцитів.

Рекомендації щодо часу приймання АСК:

1. Вечірній час: більшість досліджень вказують на те, що застосування АСК у вечірній час (перед сном) може бути ефективнішим для профілактики СС-подій. Це пов'язано з тим, що ризик тромбозів і СС-ускладнень найвищий вранці, після пробудження.

Приймання АСК увечері забезпечує максимальну концентрацію препарату в крові саме в цьому критичному періоді.

2. Ранковий час: іноді АСК призначають вранці, особливо якщо пацієнт приймає в цей час інші ліки. Однак якщо є вибір, застосування АСК у вечірні години вважається оптимальним.

Додаткові рекомендації:

- приймання АСК під час або після їжі може знизити ризик подразнення шлунка;
- пацієнтам із високим ризиком ШКК разом з АСК можна призначити гастропротектори (наприклад, інгібітори протонної помпи);
- статини інгібують фермент ГМГ-КоА редуктазу, що зумовлює зменшення синтезу холестерину в печінці.

Рекомендації щодо часу приймання статинів:

1. Вечірній час: приймання статинів перед сном може забезпечити максимальне зниження рівня ХС, оскільки синтез ХС у печінці найбільш активний уночі.

2. Гнучкість у прийманні: статини із тривалішим періодом напіввиведення, такі як аторвастатин і розувастатин, можна застосовувати будь-коли впродовж доби, але бажано в один і той самий час для підтримання стабільної концентрації препарату.

Додаткові рекомендації:

- приймання статинів з їжею може допомогти зменшити ймовірність розвитку побічних ефектів, таких як диспепсія;
- пацієнтам із ризиком розвитку побічних ефектів з боку м'язів слід уникати одночасного використання статинів з іншими препаратами, які можуть взаємодіяти, наприклад, із деякими антибіотиками або протигрибковими засобами.

Таким чином, препарат Клівас® Дуо часто використовується для зменшення ймовірності СС-подій саме увечері для забезпечення максимального захисту від тромбозів у ранкові години, коли ризик найвищий, та з урахуванням оптимального режиму для більшості статинів (добовий ритм синтезу ХС) (Roule et al., 2023).

? Які переваги має застосування Клівасу Дуо в пацієнтів із залишковим СС-ризиком?



Завідувач кардіологічного відділення з палатами інтенсивної терапії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5», завідувач кафедри внутрішніх і професійних хвороб ПВНЗ «Київський медичний університет», д.мед.н., професор Валерій Володимирович Батушкін зазначив, що попри застосування високодозової статинотерапії у пацієнтів часто зберігається залишковий СС-ризик, зокрема, через розвиток ішемічних подій. Альтернативою для вторинної профілактики у такої когорти хворих може бути комбінація статинів з АСК.

Т. Liu та співавт. (2023) вивчали ефективність поєднаного застосування АСК із різними статинами для профілактики ССЗ у 3778 осіб за період із 2011 по 2018 рр. Порівняно з лише АСК співвідношення шансів із 95% довірчими інтервалами для ССЗ становило 0,43 (0,33; 0,57), 0,69 (0,42; 1,13), 0,44 (0,31; 0,62), 0,34 (0,23; 0,50) та 0,64 (0,49; 0,84) для комбінованого використання АСК із аторвастатином, ловастатином, правастатином, розувастатином та симвастатином відповідно. Крім того, АСК у поєднанні з розувастатином продемонстрували вищу ефективність у профілактиці окремих ССЗ, як-от застійна серцева недостатність, ІХС, стенокардія та ГКС, ніж комбінація АСК та інших статинів.

Безперечно, статини та АСК зазвичай призначають для довготривалого застосування, тому прихильність до лікування – запорука повноцінної реалізації сприятливих ефектів цих медикаментів. Своєю чергою відсутність комплаєнсу до статинотерапії – фактор зростання ризику СС-катастроф. Так, недотримання режиму лікування статинами упродовж першого року після ІМ супроводжується зростанням смертності на 12–25% (Rasmussen et al., 2007). Як свідчать Р. Но et al. (2009), у пацієнтів, які припиняють приймати статини, АСК та β -блокатори протягом першого року після ІМ, однорічна виживаність знижується з 97,7 до 88,5%. У хворих після гострого ішемічного

інсульту самовільна відмова від застосування статинів супроводжується зростанням смертності у 2,78 рази (Colivicchi et al., 2007).

На сьогодні показник недотримання рекомендацій лікаря щодо приймання статинів (доза, регулярність, тривалість) становить 40–90% (Hope et al., 2018). Відмінності помітні навіть у повністю прихильних до терапії хворих. Так, серед осіб із комплаєнсом на рівні 90–100% призначених доз статинів достовірно частіше відзначається зниження загального ХС та ХС ЛПНЩ порівняно із тими, хто застосовує 80–89% (Watanabe et al., 2013). Р. Turpin et al. (2010) зазначають, що недотримання схеми лікування статинами супроводжується зростанням частоти повторної госпіталізації з приводу ГКС та смертності на 58%.

Основними чинниками, які впливають на прихильність до лікування, вважаються:

- вік пацієнта;
- стать пацієнта;
- низький рівень освіти та заробітку;
- наявність коморбідних станів;
- низький відсоток реімбурсації вартості та кількості призначених ліків.

Валерій Володимирович вважає, що заміна розувастатину та АСК у вільній комбінації на Клівас® Дуо значно знижує частоту відмови від довгострокової терапії. Разом із тим, краща прихильність пацієнтів до Клівасу Дуо супроводжується значним та достовірним зниженням сумарних витрат на загальне лікування ССЗ, особливо коли препарат використовується тривалий час.

? Які особливості призначення Клівасу Дуо в рутинній практиці?



Практичним досвідом застосування препарату Клівас® Дуо поділився лікар-кардіолог вищої категорії **Володимир Олексійович Мартинюк**. Він зауважив, що статини і АСК є засобами першої лінії терапії ІХС, які впливають на прогноз. Статини призначають усім пацієнтам з ІХС, незалежно від механізмів її розвитку, для зниження ризику СС-ускладнень і смерті. Важливим моментом є стабільність приймання статинів у адекватних дозах без перерв, оскільки у разі відміни можливий розвиток синдрому рикошету (Simaltis et al., 2003; ESC, 2021).

АСК має добре вивчені механізми дії та профіль безпеки, а також клінічно підтверджену ефективність, у зв'язку з чим входить до переліку основних препаратів для вторинної профілактики ССЗ. При призначенні АСК пацієнту важливо зібрати анамнез гастроентерологічної патології, як-от гостра виразка або кровотечі, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, приймання антикоагулянтів тощо (Fuster, 2011; ESC, 2021).

Клівас® Дуо містить унікальну комбінацію розувастатину та АСК, що біоеквівалентні оригінальним препаратам. Лікарський засіб доступний у різних дозуваннях, що є перевагою при індивідуальному підборі дози діючих речовин. Важливими чинниками є вища прихильність пацієнтів до терапії Клівасом Дуо завдяки прийманню меншої кількості препаратів, ціна та доступність.

У клінічній практиці Володимира Олексійовича за період із 01.01.2024 р. і дотепер Клівас® Дуо був призначений 25 пацієнтам у різних дозуваннях. На тлі лікування гастродуоденальних ускладнень, як-от кровотечі або загострення виразкової хвороби, не спостерігалося. Цьому сприяли, зокрема, ретельний збір анамнезу (включно з гастроентерологічним) та проведення обов'язкових лабораторних аналізів.

Таким чином, Клівас® Дуо – дуопіл дуету розувастатину та АСК – швидко став улюбленцем у лікарів України в різних її куточках. Саме завдяки тому, що обидва компоненти Клівасу Дуо біоеквівалентні оригінальним препаратам, а також високій ефективності та зручному дозуванню лікарі відмічають високий рівень прихильності пацієнтів до терапії.

Підготувала Людмила Суржко

UA-CLID-PUB-082024-018

Позалікарняна зупинка серця: коли слід проводити коронарну ангіографію?

Позалікарняна зупинка серця (ПЛЗС) залишається основною причиною глобальної смертності. Хворі, які вижили, обтяжені довгостроковими неврологічними та серцево-судинними ускладненнями. Обґрунтованість та оптимальний час проведення коронарної ангіографії (КАГ) є важливими, але не повністю визначеними компонентами лікування ПЛЗС. Представляємо до вашої уваги адаптований переклад статті W. Wanha et al. «Out-of-hospital cardiac arrest: Do we have to perform coronary angiography?», опублікованої в *Cardiology Journal* (2023; 30 (6): 1026-1037). Метою авторів було обговорення клінічних стратегій лікування ПЛЗС, включно зі стратифікацією інвазивних процедур та обґрунтуванням необхідності проведення КАГ, особливо для хворих у критичному стані.

Рекомендації щодо проведення КАГ у хворих, госпіталізованих після ПЛЗС, обмежені чіткими критеріями. До них відносяться пацієнти, у яких на електрокардіографії (ЕКГ) реєструється порушення ритму, кардіогенний шок або інфаркт міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI) після відновлення спонтанного кровообігу (ВСК) (табл. 1) (Lawton et al., 2022; Zeppenfeld et al., 2022).

У більшості випадків раптова зупинка серця (ЗС) виникає в осіб без основного гострого коронарного ураження та може бути спричинена ритмами, які не викликають розряду. Такі хворі не мають чітких показань до проведення КАГ (Wilson et al., 2017; Nauw-Berlemont et al., 2022). В оновлених рекомендаціях описане пост-реанімаційне ведення пацієнтів із виконанням невідкладної КАГ (ERC, 2021; ESICM, 2021). До таких станів відносять STEMI, а також ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) на ЕКГ, але за високої ймовірності гострого коронарного синдрому (ГКС) (Nolan et al., 2021).

У європейській настанові з лікування ГКС в осіб з ІМ без стійкої елевації сегмента ST рекомендовано розглядати відстрочену КАГ (ESC, 2020). Своєю чергою гемодинамічно стабільним пацієнтам із NSTEMI, які були успішно реанімовані після ПЛЗС, слід негайно проводити КАГ (Collet et al., 2021). Сьогодні тривають дослідження, зосереджені на детальних клінічних умовах ПЛЗС, щоб глибше визначити можливі переваги раннього інвазивного підходу.

Етіологія ПЛЗС

Лікування ПЛЗС залежить від оперативності та якості заходів, вжитих протягом періоду після ЗС. Раптова ЗС характеризується відносно низькою поширеністю у популяції. Це ускладнює розробку точного індивідуального інструменту прогнозування ризику. Особливо важко його спрогнозувати у хворих без попередніх симптомів. Вони залишаються у групі ризику раптової ЗС як їх першої серцевої події (Myerburg et al., 2017; Nadolny et al., 2020).

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною раптової ЗС, а її поширеність зростає з віком, чому сприяє атеросклероз. Значно підвищують ризик ЗС кардіоміопатії, пов'язані з фіброзом міокарда та гіпертрофією лівого шлуночка (Hookana et al., 2011). Серед осіб молодого віку частішими є генетичні структурні розлади, серцево-судинні каналопатії, міокардити та вроджені вади серця (Mozaffarian et al., 2016).

Пацієнти зі STEMI

ПЛЗС може виникнути в будь-якому віці, тому необхідно проводити диференційну діагностику відразу після стабілізації стану хворого. Це дозволяє досягти або підтримувати статус ВСК і поліпшити прогноз пацієнта. Одночасне виконання різних діагностичних досліджень допомагає комплексно оцінити стан хворого та визначити пріоритети лікування.

Одним із найшвидших, загальнодоступних та економічно ефективних інструментів є ЕКГ. Його використовують вже на початковому етапі ведення хворого до досягнення ВСК. ЕКГ має додаткове значення в контексті високої позитивної прогностичної цінності елевації сегмента ST для гострих коронарних уражень (Jabbari et al., 2015; Zanuttini et al., 2013).

У міжнародних настановах протягом десятиліть надавалися строгі рекомендації щодо своєчасного ведення осіб зі STEMI на ЕКГ після ВСК. Невідкладна (≤ 2 год) КАГ із первинним ЧКВ була стратегією вибору в цій популяції (Ibanez et al., 2018). Як наслідок, впродовж 12 років (із 2000 по 2012 рр.) КАГ та ЧКВ частіше виконувалися після ВСК хворим зі STEMI та шлуночковою тахікардією (53,7 vs 87,2%) або фібриляцією шлуночків (29,7 vs 77,3%). Крім того, виживаність пацієнтів до виписки також поліпшилася (59,2 vs 74,3%) протягом цього періоду (Hochman et al., 1999; Patel et al., 2016).

Хворі на NSTEMI

Потенційна користь чи ризик невідкладної КАГ у хворих на NSTEMI все ще є предметом дискусій. Особливо важливим є питання правильного відбору кандидатів для ранньої стратегії КАГ. Переваги КАГ в осіб із ПЛЗС спостерігалися лише у групі пацієнтів зі значним стенозом коронарної артерії, яким проводили черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) для усунення стійкої ішемії (Jobs et al., 2017). Таким чином, можна припустити, що потенційна користь від невідкладної КАГ у хворих після ВСК значно залежить від наявності стенозу коронарних артерій.

Результати клінічних спостережень і реєстру свідчать про поліпшення виживаності при ранній КАГ (Welsford et al., 2018; Simiera et al., 2022). Своєю чергою у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) не було показано такої користі при порівнянні невідкладної з відстроченою КАГ (Nauw-Berlemont et al., 2022; Desch et al., 2021). Це було підтверджено нещодавнім метааналізом даних, отриманих у хворих із ПЛЗС та NSTEMI, який продемонстрував відсутність різниці між ранньою та відстроченою КАГ із точки зору таких показників, як (Verma et al., 2020):

- рівень смертності;
- неврологічний статус;
- частота ЧКВ протягом 30 днів.

Обструктивний коронарний атеросклероз і гострі тромботичні оклюзії в популяції після ПЛЗС не є рідкістю, але можуть відрізнятися між різними підгрупами. У реєстрі PROCAT поширеність гострої ІХС становила 58%, тоді як у РКД ТОМАНАВК частота ураження коронарних судин була 40% (Dumas et al., 2010; Desch et al., 2021). В останньому опублікованому РКД EMERGE клінічно значиму ІХС було виявлено лише у 49,7% хворих (Nauw-Berlemont et al., 2022). Найбільша кількість ІХС після ПЛЗС (до 65%) спостерігалася у дослідженні COACT (Lemkes et al., 2019). Згідно з результатами інших випробувань за участю хворих із ЗС та NSTEMI, яким було проведено КАГ, повідомлялося про близько 25% гострих оклюзій і майже 60% значних обструктивних уражень (Rab et al., 2015).

Серед осіб з ІХС та NSTEMI після ПЛЗС значно поширені супутні захворювання, зокрема внутрішньо-черепна кровотеча (Champigneulle et al., 2018; Hirlekar et al., 2018). Це підтверджує ймовірність несерцевих причин ЗС у цій популяції хворих. Окрім того, зміни на ЕКГ, що виникають внаслідок травми головного мозку, можуть імітувати ішемію міокарда (як-от поширені гігантські інверсії зубця Т, подовження інтервалу QT, брадикардія, депресія сегмента ST, збільшення амплітуди зубця U) (Gregory et al., 2012).

Таким чином, перед прийняттям остаточного рішення щодо виконання КАГ слід оцінити несприятливі супутні стани. Особливо варто звернути увагу на ті, що можуть вплинути на виживання осіб з ускладненою ПЛЗС, бажано після консультації міждисциплінарної групи.

Таблиця 1. Рекомендації щодо проведення КАГ у хворих із ЗС

Рекомендації	КАГ	Клас, рівень
Рекомендації ESC (2017) щодо лікування гострого STEMI (Ibanez et al., 2018)	Первинна стратегія ЧКВ рекомендована хворим із реанімованою ЗС та ознаками STEMI на ЕКГ	I, B
	У разі відсутності елевації сегмента ST на пост-реанімаційній ЕКГ, але з високою підозрою на ішемію міокарда, що триває, слід провести невідкладну КАГ протягом 2 год після виключення некоронарних причин. При прийнятті рішення щодо виконання невідкладної КАГ необхідно брати до уваги фактори, пов'язані з негативними неврологічними наслідками	IIa, C
Рекомендації АНА/ACC/HRS (2017) щодо ведення пацієнтів із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті (Al-Khatib et al., 2018)	Хворим, які одужали після раптової ЗС нез'ясованої етіології, рекомендоване проведення комп'ютерної томографії або інвазивної КАГ для підтвердження наявності чи відсутності ішемічної хвороби серця та прийняття рішень щодо ревазуляризації міокарда	I, C-EO
	Швидке виявлення та лікування хворих із ПЛЗС, пов'язаною із ГКС, веде до поліпшення виживання та кращого функціонального відновлення	NA
	ГКС як причину ЗС не можна передбачити за клінічними даними та результатами ЕКГ. Тому слід розглядати невідкладну КАГ для усіх нестабільних хворих із підозрою на серцеву етіологію	I, B-NR
Рекомендації ESC (2020) щодо лікування ГКС у хворих без стійкої елевації сегмента ST (Collet et al., 2021)	Лікування хворих із реанімованою ЗС та супутнім NSTEMI має бути індивідуальним відповідно до їхнього гемодинамічного та неврологічного статусу. У пацієнтів, які перенесли коматозний стан, слід негайно провести ЕКГ для подальшої диференціальної діагностики	NA
	Серед гемодинамічно стабільних хворих на NSTEMI, успішно реанімованих після ПЛЗС, слід розглядати проведення відстроченої КАГ	IIa, B
Рекомендації ACC/ANA/SCAI (2021) щодо ревазуляризації коронарної артерії (Lawton et al., 2022)	Особам із фібриляцією шлуночків, поліморфною шлуночковою тахікардією або реанімованою ЗС рекомендоване проведення ревазуляризації (з аортокоронарним шунтуванням або черезшкірним коронарним втручанням) для поліпшення виживаності	I, B-NR
Рекомендації ERC та ESICM (2021): ведення хворих після реанімації (Nolan et al., 2021)	У хворих із ВСК після ПЛЗС та NSTEMI на ЕКГ слід розглянути термінове проведення катетеризації серця, якщо існує висока ймовірність ГКС (наприклад, особа із гемодинамічною та/або електричною нестабільністю)	NA
Рекомендації ESC (2022) щодо ведення хворих із шлуночковими аритміями та профілактики раптової серцевої смерті (Zeppenfeld et al., 2022)	Електронестабільним хворим після раптової ЗС із підозрою на ішемію міокарда, що триває, показане проведення КАГ	I, C
	Невідкладну КАГ рекомендовано пацієнтам зі STEMI	I

Примітки: Класи (сила) рекомендацій: клас I – сильна рекомендація (користь >>> ризик); клас IIa – помірна рекомендація (користь >> ризик); клас IIb – слабка рекомендація (користь > ризик); клас III – слабка рекомендація відсутності користі (користь = ризик); клас III – сильна рекомендація, наявний ризик (ризик > користь). Рівні доказовості: рівень А – високий рівень доказовості, дані ґрунтуються на >1 РКД, метааналізі високоякісних РКД, одному або кількох РКД, підтверджених високоякісними дослідженнями реєстру; рівень BR (рандомізовані) – докази середньої якості, дані ґрунтуються на ≥ 1 РКД, метааналізі РКД середньої якості; рівень B-NR (нерандомізовані) – докази середньої якості, дані ґрунтуються на ≥ 1 добре спланованих, якісно виконаних нерандомізованих випробуваннях, обсерваційних дослідженнях або дослідженнях реєстру, метааналізі таких досліджень; рівень C-LD (обмежені дані) – рандомізовані або нерандомізовані обсерваційні або реєстрові дослідження з обмеженнями щодо планування або виконання, метааналізі таких випробувань, фізіологічні або механістичні дослідження за участю людей; рівень C-EO (експертна думка) – консенсус думок експертів на основі клінічного досвіду. NA – дані відсутні, ACC – Американський коледж кардіологів, АНА – Американська асоціація серця, ESC – Європейське товариство кардіологів, ERC – Європейська рада реанімації, ESICM – Європейське товариство інтенсивної терапії, HRS – Товариство серцевого ритму, SCAI – Товариство серцево-судинної ангіографії та інтервенції, РКД – рандомізоване клінічне дослідження.

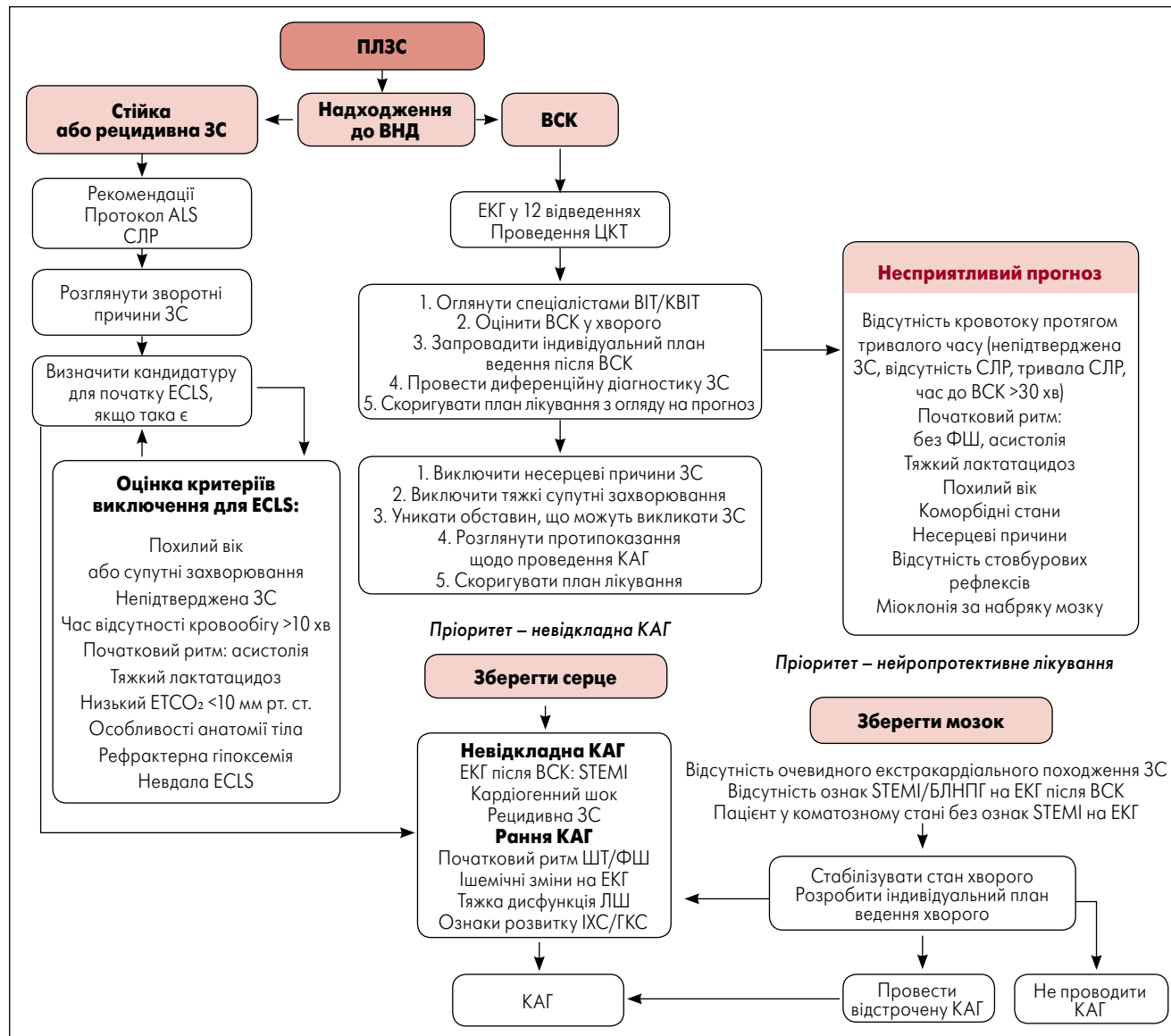


Рисунок. Алгоритм катетеризації коронарних артерій

Примітки: ALS – розширена підтримка життєдіяльності; ECLS – екстракорпоральна підтримка життя; ETCO₂ – рівень вуглекислого газу наприкінці видиху; SLR – серцево-легенева реанімація; ЦКТ – цільовий контроль температури; VIT – відділення інтенсивної терапії; KVIT – кардіологічне відділення інтенсивної терапії; ЛШ – лівий шлуночок; ФШ – фібриляція шлуночків; ШТ – шлуночкова тахікардія; БЛНПГ – блокада лівої ніжки пучка Гіса. На підставі даних досліджень J.C. Jentzer et al. (2019) і E.M. Kelly et al. (2019), спочатку необхідно виключити несерцеві причини ЗС (як-то гостра дихальна недостатність, некардіогенний шок). Далі слід провести хірургічне лікування травм, нейрохірургічних або судинних причин, комп'ютерну томографію головного мозку та грудної клітки із подальшою тромбектомією церебральних артерій, усуненням пневмотораксу тощо.

У цій популяції пацієнтів результати зумовлені неврологічними ускладненнями або поліорганною недостатністю, що призводить до 10-кратного підвищення рівня смертності порівняно із хворими на NSTEMI (Reberdy et al., 2013). З огляду на численні особливості, що вказують на мультиорганну та незворотну ішемію, користь від відновлення коронарної перфузії може бути помірною та клінічно незначущою.

Було проведено низку досліджень, присвячених вирішенню протиріч стосовно потенційної ролі КАГ та втручань у хворих на NSTEMI (Hauw-Berlemont et al., 2022; Desch et al., 2021). У випробуванні COACT не було виявлено суттєвої різниці у клінічних результатах після 1-річного спостереження за пацієнтами із ПЛЗС та шоківим ритмом при NSTEMI, у яких застосовували обидві стратегії. Ці результати свідчать про те, що КАГ можна відкласти до неврологічного відновлення (Desch et al., 2021). Дані дослідження TOMAHAWK вказують на відсутність користі від ранньої КАГ для таких клінічних результатів, як виживання, кровотеча, інсульт або ниркова недостатність. На додаток, науковці відзначили незначне збільшення сукупного результату смерті та тяжкого неврологічного дефіциту в групі, яким проводили невідкладну КАГ (Welsford et al., 2018). Ще в одному РКД стратегія екстреної КАГ була не ліпшою, ніж стратегія відстроченої КАГ щодо 180-денної виживаності та неврологічних ускладнень (Hauw-Berlemont et al., 2022).

Невідкладна КАГ може бути виправданою для певної категорії хворих із ПЛЗС:

- без значних супутніх захворювань;
- за гемодинамічної нестабільності;
- за невизначеної причини ЗС на момент госпіталізації, але у пацієнтів, що, ймовірно, прийдуть до тями.

При прийнятті рішення щодо проведення невідкладної КАГ після ВСК слід також враховувати питання, пов'язані з негативними неврологічними наслідками. Очевидна перевага негайної КАГ за інших умов все ще є предметом дискусій. КАГ асоційована як із потенційними ризиками, так і перевагами, що можуть або поліпшити стан хворого, або призвести до більших ускладнень. Це залежатиме від основної причини ПЛЗС та супутніх клінічних проблем (табл. 2).

Невідкладна КАГ може бути пов'язана із підвищеним ризиком кровотечі та процедурних ускладнень. Особливо це важливо у нестабільних хворих та осіб із неврологічними проявами після інтенсивної реанімації. З іншого боку, первинна ревазуляризація коронарних оклюзій підвищує життєздатність міокарда. Забезпечення кращої серцево-судинної та перфузійної стабільності може мати першочергове значення у пацієнтів із тяжкою гострою дисфункцією міокарда. У випадках, коли коронарна ревазуляризація неможлива, виключення ІХС може допомогти при диференційній діагностиці ускладнених випадків ПЛЗС та обрати оптимальну фармакотерапію.

Деякі дослідники вважають, що реорганізація та спрощення лікування ПЛЗС мають значні клінічні переваги. У поточному дослідженні ARREST вивчається ефективність спрощеної організації менеджменту осіб із ПЛЗС

у хворих на NSTEMI порівняно зі стандартною допомогою (Patterson et al., 2018). S. Laver et al. (2004) виявили, що основними причинами смерті осіб із ПЛЗС є гіпоксичне ураження головного мозку, рефрактерний шок та поліорганна недостатність, незалежно від початкового ритму чи змін на ЕКГ. Це також було підтверджено у дослідженні COACT, де неврологічні захворювання були причиною летальних випадків у більш ніж 70% хворих (Lemkes et al., 2019).

Алгоритм лікування при ПЛЗС

На виживання хворих із ПЛЗС впливають швидкість реагування та якість медичної допомоги. Для поліпшення одужання після ПЛЗС має значення доступ до специфічних методів лікування, таких як (Sip et al., 2020; Bielski et al., 2021):

- раннє надання екстреної медичної допомоги;
- доступ до реанімації;
- розширена допомога після госпіталізації з акцентом на лікуванні основної причини ПЛЗС.

Після надходження хворого із ПЛЗС до відділення невідкладної допомоги (ВНД) необхідна швидка та детальна оцінка стану для розробки індивідуального плану лікування. Останній має бути реалізовано у відділенні, що спеціалізується на інтенсивній терапії (рисунок) (Jentzer et al., 2019; Kelly et al., 2019). Важливо відзначити, що 80% осіб із ПЛЗС, які були госпіталізовані живими, знаходяться без свідомості (Gojpur et al., 2007; Grand et al., 2020). З огляду на високу частоту ІХС як причини ПЛЗС, інтервенційні кардіологи часто розглядають проведення КАГ. Згідно з рекомендаціями, невідкладну КАГ слід виконувати хворим на STEMI. Однак серед лікарів існує загальна думка про передбачувану користь КАГ у пацієнтів із ПЛЗС та NSTEMI, яка не підтверджується наявними доказами.

Своєчасне проведення лікування після ВСК, включно із госпіталізацією до KVIT або VIT, цілеспрямоване регулювання температури, підтримка життєво важливих органів і лікування основної причини ЗС знижують негативні неврологічні наслідки. Згідно з даними досліджень, саме неврологічні ускладнення є найчастішою причиною смерті хворих після ЗС (Kowalik et al., 2020; Sielski et al., 2020). При проведенні будь-яких процедур, які можуть затримувати початок терапії після ВСК, слід враховувати потенційне співвідношення користі та ризику для кожного окремого пацієнта.

Зазвичай лікування після ВСК базується на одній із двох обраних схем:

1. Проведення розширених процедур візуалізації та консультації на рівні ВНД до надходження пацієнта у KVIT або VIT.

2. Своєчасна госпіталізація до KVIT або VIT, де за початковою стабілізацією стану хворого та стартом лікування після ВСК йдуть додаткові процедури.

Клінічний стан пацієнта та прояви ПЛЗС залишаються суттєвою рушійною силою для різноманітних етапів лікування. У разі нечітких проявів необхідне не лише загальне спостереження після ВСК, але й проведення диференційної діагностики та визначення індивідуальної терапії. Будь-які супутні захворювання, які сприяли ПЛЗС або ускладнили його прояв, потребують термінової медичної допомоги та зазвичай є пріоритетними при розробці плану лікування. Це включає (але не обмежується) корекцію зворотних причин зупинки серця, хірургічне лікування травм, нейрохірургічних або судинних причин, КАГ та/або КТ головного мозку і грудної клітки, усунення пневмотораксу тощо. Незважаючи на відтермінування госпіталізації хворого у VIT, ці процедури можуть забезпечити життєво важливі клінічні резерви для стабілізації та подальшого поліпшення стану пацієнтів у майбутньому.

Висновки

Спрощення процедур та індивідуалізація плану лікування хворих із ПЛЗС є ключовими для поліпшення клінічних результатів. Сьогодні пацієнти мають низьку виживаність і потребують своєчасного неврологічного або серцево-судинного лікування. Це підтверджує наявність нагальної потреби у дослідженнях стосовно необхідності КАГ при ПЛЗС. Особливо важливим дане питання є для хворих на NSTEMI, а саме прийняття рішення щодо проведення негайної або відстроченої ангіографії.

Підготувала Ірина Климась

Таблиця 2. Переваги та ризики ревазуляризації у хворих із ПЛЗС

Переваги	Ризики
Висока поширеність оклюзій коронарних артерій, незважаючи на відсутність елевачії сегмента ST за даними першої ЕКГ	Дуже нестабільні хворі з високим ризиком ускладнень після КАГ. Необхідно виявити тих, кому ця процедура принесе користь, шляхом визначення інших потенційно вилових причин ЗС, забезпечити клінічну оптимізацію стану перед КАГ
Виключення ІХС, що веде до полегшення диференційної діагностики стосовно альтернативної етіології ЗС	Побічні ефекти, пов'язані з проведенням КАГ
Відміна потенційно шкідливого антитромботичного лікування у разі виключення ІХС	Перикатетеризаційний період потребує субоптимального догляду, включно з інтенсивною терапією

ЕДОКСАКОРД

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



- Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП)
- Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), і профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих.



Довгострокові ефективність та безпека едоксабану в пацієнтів із фібриляцією передсердь

Пероральні антикоагулянти є ключовим компонентом лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) та сприяють зниженню ризику інсульту. Упродовж останнього десятиліття застосування пероральних антикоагулянтів, які не є антагоністами вітаміну К (ПОАК), помітно змінило клінічну практику. Наразі ПОАК є стандартом лікування для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП, головним чином завдяки вищій безпеці порівняно з антагоністами вітаміну К. Едоксабан є четвертим ПОАК, схваленим Європейським агентством із лікарських засобів (EMA) для профілактики інсульту / системної емболії в осіб із ФП. P. Kirchhof et al. виконали проспективне мультицентрове обсерваційне дослідження ETNA-AF-Europe, метою якого було оцінити довгострокові ефективність і безпеку едоксабану в пацієнтів із неклапанною ФП у повсякденній клінічній практиці. Пропонуємо до вашої уваги огляд отриманих результатів, розміщених в International Journal of Cardiology (2024; 408: 132118).

Матеріали й методи дослідження Дизайн дослідження

ETNA-AF-Europe – проспективне багатовіснє мультицентрове післяреєстраційне обсерваційне дослідження із залученням 13 164 пацієнтів, проведене у 776 медичних центрах 10 європейських країн (Австрія, Бельгія, Німеччина, Ірландія, Італія, Нідерланди, Португалія, Іспанія, Швейцарія та Велика Британія) (De Caterina et al., 2019). Дослідження тривало із 2016 по 2022 рр., стан пацієнтів оцінювали щодня протягом чотирьох років.

У дослідження були включені пацієнти із неклапанною ФП, які отримували лікування едоксабаном. Учасники, які припинили приймати едоксабан, перебували під наглядом протягом наступних двох років (або до кінця періоду спостереження). Чітких критеріїв виключення не було, щоб уникнути упередженості відбору та мати можливість документувати дані, отримані в рутинній клінічній практиці (De Caterina et al., 2019). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь. Дизайн дослідження було узгоджено в тісній співпраці з EMA.

Оцінювані показники

Основними цілями ETNA-AF-Europe були збір та оцінка реальних даних про безпеку едоксабану шляхом визначення частоти:

- випадків кровотечі, зокрема внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК);
- побічних ефектів, пов'язаних із прийманням препарату;
- смерті пацієнтів від серцево-судинних захворювань (ССЗ) та всіх причин.

Ключові вторинні результати включали частоту інсультів, системної емболії та транзиторних ішемічних атак (ТІА). Визначення частоти будь-яких інсультів та ВЧК включали події геморагічного інсульту.

Групи пацієнтів

У дослідженні порівнювали групи пацієнтів, які отримували едоксабан у дозі 60 або 30 мг на початку спостереження. Знижена доза едоксабану (30 мг) була показана особам із помірною або тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 15-50 мл/хв), низькою вагою (≤ 60 кг) або при одночасному застосуванні певних інгібіторів Р-глікопротеїну. Учасників також оцінювали як таких, хто отримував дози едоксабану 60 і 30 мг відповідно до рекомендацій, зазначених у короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC), і тих, у кого причину вибору

дозування не було підтверджено. На додаток, пацієнтів порівнювали залежно від категорії ризику за шкалою оцінки ризику інсульту та системної емболії (CHA₂DS₂-VASc) на початковому етапі: низький (0-1 бал), помірний (2-4 бали) або високий (>4 балів).

Окрім того, базові характеристики та частоту подій в учасників ETNA-AF-Europe порівнювали із даними європейської когорти пацієнтів, включених до рандомізованого дослідження ENGAGE AF-TIMI 48.

Вихідні демографічні та клінічні характеристики учасників

Загальна популяція та пацієнти, які отримували дозування 60 або 30 мг на початку дослідження. До повного аналізу було включено 13 164 пацієнтів, з яких на початковому етапі приблизно три чверті отримували едоксабан у дозі 60 мг (n=9617), а решта – 30 мг (n=3042). Інформації про дозування бракувало для 505 осіб.

У загальній популяції хворих середній вік становив 75 (68-80) років, маса тіла – 80 (70,0-90,0) кг. Медіана тривалості спостереження була чотири роки. Середній показник за шкалою CHA₂DS₂-VASc і шкалою для оцінки ризику кровотеч (HAS-BLED) становив 3 (2-4) і 2 (1-2) бали відповідно. Середній бал за CHA₂DS₂-VASc був вищим у пацієнтів, які отримували едоксабан у дозі 30 мг порівняно із тими, хто приймав 60 мг (4 vs 3 бали). Учасники, які застосовували препарат у дозі 30 мг, були старшими (80 vs 73 роки), мали нижчу вагу (71 vs 81 кг) та з більшою

імовірністю належали до категорії «слабких» пацієнтів (27 vs 6,6%) порівняно з тими, хто приймав едоксабан по 60 мг. Окрім того, хворі, які отримували едоксабан у дозі 30 мг, мали більше супутніх захворювань.

Із загальної кількості пацієнтів 72,4% завершили дослідження згідно із запланованим графіком, а 27,6% припинили передчасно. Під час дослідження померли 1883 хворих: 33,4% через серцево-судинну (СС) подію, 19,8% – зложакісні пухлини, 46,8% – з інших причин. Терапію едоксабаном припинили 23,8% учасників: 60,7% – із невідомих причин, 13,8% – через побічну реакцію на препарат або клінічну подію, 9,7% – власне бажання. Загалом 5,3% пацієнтів остаточно припинили лікування едоксабаном і перейшли на інший пероральний антикоагулянт.

Пацієнти, які отримували 60 або 30 мг едоксабану згідно з SmPC і без визначення причини вибору дозування. Група хворих, які отримували едоксабан у дозі 60 мг відповідно до SmPC, включала учасників популяції повного аналізу, яким було рекомендовано дозу 60 мг (n=7082) або не рекомендовано дозу 30 мг (n=819). Група пацієнтів, які отримували едоксабан у дозі 30 мг, включала учасників, яким було рекомендовано дозу 30 мг (n=2034) або не рекомендовано дозу 60 мг (n=1202). Правильність дозування не вдалося підтвердити для 1522 осіб (1333 приймали дозу 60 мг, 189 – 30 мг).

Аналіз демографічних і клінічних характеристик пацієнтів показав, що вони частіше отримували 60 мг

без відповідних рекомендацій, ніж 30 мг. Найбільшу кількість «слабких» пацієнтів (32,7%) було зафіксовано у групі учасників, які отримували дозу 30 мг згідно з SmPC.

Базові характеристики за CHA₂DS₂-VASc. Пацієнти із високим показником за CHA₂DS₂-VASc (>4 балів) частіше належали до категорії «слабких» і страждали на більшу кількість ССЗ, ніж учасники із помірним показником (2-4 бали). Подібна картина спостерігалася серед хворих із помірним значенням за CHA₂DS₂-VASc порівняно з низьким (0-1 бал).

Пацієнти, включені до ETNA-AF-Europe та ENGAGE AF-TIMI 48. Середній вік учасників дослідження ETNA-AF-Europe був вищим порівняно з когортою включених у ENGAGE AF-TIMI 48, причому половина пацієнтів були ≥ 75 років. Незважаючи на це, медіана оцінки за CHA₂DS₂-VASc була нижчою, а ССЗ, як-от артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та цукровий діабет, були менш поширеними в учасників ETNA-AF-Europe, ніж ENGAGE AF-TIMI 48.

Статистичний аналіз

Базові характеристики визначали як частоту (n,%) чи медіану та інтерквартильний діапазон (IQR), або як середнє \pm стандартне відхилення (SD). Результати щодо безпеки та ефективності представляли як річну частоту подій (%/рік) для загальної популяції та вищезазначених груп. Дані щодо пацієнтів, стратифікованих за початковою дозою едоксабану на первинному етапі дослідження та потенційними причинами призначень різних доз, базувалися на вихідних характеристиках популяції.

Кумулятивну частоту подій розраховували для смерті від усіх причин, ССЗ, інсульту, кровотечі, зокрема великої, ВЧК, шлунково-кишкової кровотечі (ШКК), зокрема великої, для загальної популяції; пацієнтів, розподілених для приймання початкової дози 60 або 30 мг на вихідному рівні; хворих, розподілених для приймання 60 і 30 мг згідно з SmPC і без такої відповідності. Дослідники використовували статистичне програмне забезпечення SAS версії 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Результати дослідження

За даними оцінки загальної популяції, річні показники смерті через ССЗ та від усіх причин становили 1 і 4,1% відповідно, причому були відносно стійкими протягом усього періоду спостереження. Більшу кількість летальних випадків було зафіксовано серед пацієнтів, які на початку дослідження отримували едоксабан у дозі 30 мг порівняно із 60 мг. Річна частота інсульту, ТІА та системної емболії становила <1%. Співвідношення випадків ТІА та системної емболії було подібним для хворих, які отримували по 60 або 30 мг едоксабану на початку дослідження, тоді як частота інсульту була дещо вищою у тих, хто приймав препарат по 30 мг (рисунок).

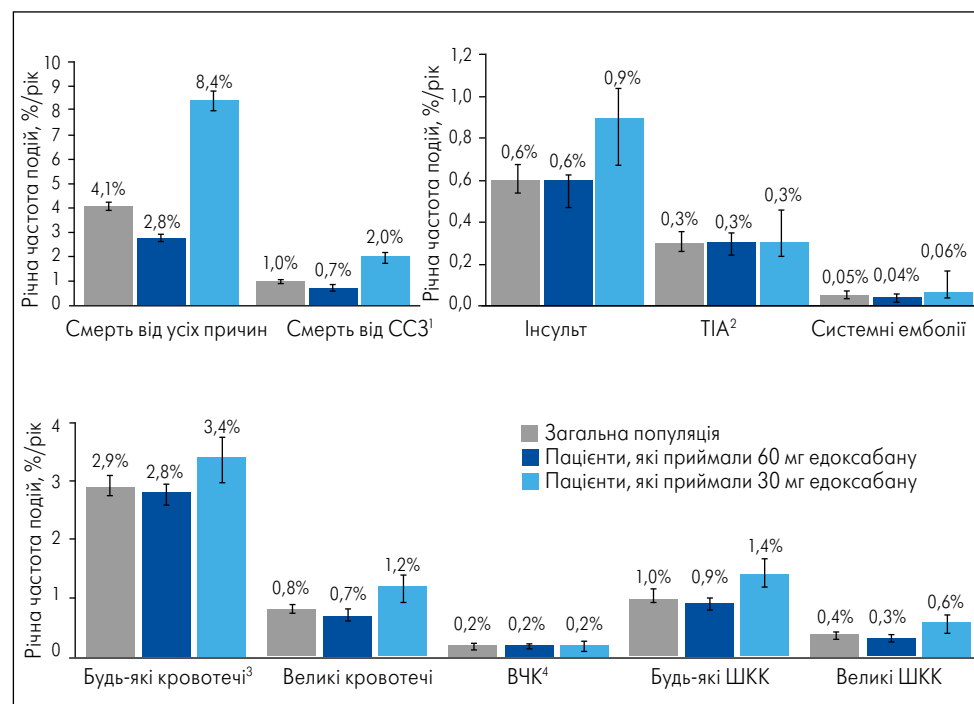


Рисунок. Річна частота клінічних подій протягом 4-річного спостереження у популяції повного аналізу та пацієнтів, які приймали едоксабан у дозах 60 і 30 мг на початку дослідження

Примітки: ¹ Зокрема смерть від тромбозу глибоких вен; ² випадки ТІА не підтвержені оцінкою експертів; ³ випадки малих кровотеч не підтвержені оцінкою експертів; ⁴ геморагічний інсульт або епідуральна / субдуральна гематома.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Річна частота подій – будь-яких кровотеч, великих кровотеч, ВЧК, будь-яких ШКК та великих ШКК – у загальній когорті пацієнтів становила 2,9; 0,8; 0,2; 1 і 0,4% відповідно. Кількість будь-яких кровотеч, великих кровотеч, будь-яких ШКК та великих ШКК була дещо більшою у хворих, які отримували едоксабан по 30 мг, порівняно із 60 мг на початку дослідження, при цьому частота ВЧК була подібною.

У пацієнтів, які приймали едоксабан у дозі 30 мг без відповідності SmPC, було зареєстровано вищу річну частоту смерті від усіх причин і ССЗ порівняно з тими, хто отримував 60 мг. Своєю чергою річна частота інсульту, ТІА та системної емболії була зіставною в обох групах.

Частота кровотеч була здебільшого подібною у хворих, які отримували нерекордовану дозу едоксабану 30 мг і рекомендовану – 60 мг, за винятком дещо вищої частоти ШКК у тих, хто приймав нерекордоване дозування 30 мг. Серед пацієнтів, яким едоксабан був призначений у дозі 60 мг без відповідності SmPC, спостерігалася менша річна кількість летальних випадків від усіх причин і ССЗ порівняно з тими, хто отримував 30 мг згідно з SmPC. Проте річні показники частоти інсульту, ТІА та системної емболії були подібними в обох групах.

Частота кровотечі, зокрема великої, та ШКК була низькою та здебільшого зіставною у пацієнтів, які приймали едоксабан по 60 мг без відповідності SmPC, порівняно із тими, хто отримував 30 мг згідно з SmPC. Кількість ВЧК була малою і подібною в усіх чотирьох групах дозувань. Серед учасників, які на початку дослідження отримували дози відповідно до SmPC, у хворих на едоксабані по 30 мг було майже вдвічі більше великих кровотеч порівняно з тими, хто отримував 60 мг (1,3 vs 0,7%).

Згідно з оцінкою за шкалою CHA₂DS₂-VASc, серед пацієнтів із високим балом було відзначено більшу кількість летальних випадків від усіх причин, ССЗ, інсульту, ТІА, кровотечі (зокрема великої), ШКК (зокрема великої) порівняно з тими, хто мав помірні й низькі показники. Частота ВЧК була низькою й однаковою в усіх трьох групах.

Внаслідок порівняння результатів досліджень було показано, що смертність учасників з будь-якої причини в ETNA-AF-Europe була вищою, але через ССЗ – нижчою, ніж в ENGAGE AF-TIMI 48. Частота ішемічного інсульту, будь-якої кровотечі, великої кровотечі, будь-якої ШКК та великої ШКК була дещо вищою серед пацієнтів ENGAGE AF-TIMI 48 порівняно з ETNA-AF-Europe.

Дозування едоксабану згідно з SmPC та відповідні результати

Призначення дозування ПОАК, яке не відповідає зазначеним у SmPC рекомендаціям (особливо недостатня доза), часто спостерігається в рутинній практиці, що впливає на ефективність і безпеку терапії (Kong et al., 2021). Однак частота недостатнього дозування в ETNA-AF-Europe була нижчою (6,5%), ніж в інших дослідженнях: 9,4% в ORBIT-AF II та 23,2% у GARFIELD-AF (Steinberg et al., 2016; Camm et al., 2020).

Загалом пацієнти, які отримували дози едоксабану 30 і 60 мг без відповідності SmPC, мали проміжний профіль ризику, що схилило лікарів призначити дози не за рекомендаціями. Крім того, існує висока ймовірність кровотечі на тлі антикоагулянтної терапії, особливо у літніх та «слабких» пацієнтів із підвищеним ризиком падіння (Sen, Dahlberg, 2014). Це може спонукати до призначення зниженої дози едоксабану (30 мг), оскільки кровотечі, пов'язані з ПОАК, можуть більше турбувати лікарів, ніж оптимальна профілактика інсульту (Beuger, Westendorf et al., 2021). У дослідженні ETNA-AF-Europe частота кровотечі була здебільшого зіставною серед пацієнтів, які отримували нерекордовану дозу 30 мг і рекомендовану дозу 60 мг, що підкреслює доцільність дотримання SmPC.

Вищу частоту летальних випадків від усіх причин і ССЗ в учасників, які отримували нерекордовану дозу едоксабану 30 мг, порівняно із тими, хто приймав рекомендовану дозу 60 мг, автори пояснюють більшою кількістю «слабких» хворих та осіб старшого віку. Подібні закономірності спостерігалися і в пацієнтів, які отримували інші ПОАК, причому нерекордоване зниження дози асоціювалося з вищим ризиком смерті (Caso et al., 2023; van den Dries et al., 2023).

Менша кількість смертей від усіх причин і ССЗ спостерігалася серед хворих, яким призначали нерекордовану дозу едоксабану 60 мг, порівняно із тими, хто приймав рекомендовану дозу 30 мг. Автори зазначають, що відмінності у результатах можуть бути зумовлені тим, що лікарі керуються причинами, пов'язаними із клінічними характеристиками, які не відображені в рекомендаціях стосовно дозування.

Показники пацієнтів за CHA₂DS₂-VASc

Дані 4-річного спостереження у дослідженні ETNA-AF-Europe показали, що несприятливі події частіше мали місце у пацієнтів із >4 балами за CHA₂DS₂-VASc (це можна пояснити значною часткою осіб старшого віку із підвищеним ризиком інсульту та кровотеч). Проте автори зазначають, що високий показник згідно з CHA₂DS₂-VASc не має бути протипоказанням до антикоагулянтної терапії. А вже хворі з 3-5 балами за CHA₂DS₂-VASc раніше були виокремлені як популяція, яка може отримати найбільшу користь від антикоагулянтів (Xing et al., 2015). Також важливо зазначити, що у дослідженні ETNA-AF-Europe загальна річна частота несприятливих подій була низькою.

Порівняння даних ETNA-AF-Europe та ENGAGE AF-TIMI 48

Дані ETNA-AF-Europe демонструють низькі показники кровотеч та ішемічних подій і доповнюють результати ENGAGE AF-TIMI 48. Критерієм включення в ENGAGE AF-TIMI 48 була наявність щонайменше 2 балів за CHADS₂ (Giugliano et al., 2013). Своєю чергою популяція ETNA-AF-Europe не обиралася на основі оцінки CHADS₂ на початковому етапі. Це пояснює нижчі показники за CHA₂DS₂-VASc в учасників ETNA-AF-Europe порівняно з популяцією ENGAGE AF-TIMI 48. Відповідно, дещо вищу частоту СС-смерті, ішемічного інсульту і кровотеч в ENGAGE AF-TIMI 48 порівняно з ETNA-AF-Europe можна пояснити залученістю когорти хворих високого ризику і більшою поширеністю супутніх патологій на початку дослідження.

Обговорення

Дані, отримані протягом 4-річного періоду спостереження в межах дослідження ETNA-AF-Europe, демонструють довгострокову безпеку та ефективність едоксабану в пацієнтів із ФП. Також вони свідчать про належний комплаєнс хворих на тлі приймання цього антикоагулянту протягом довгострокової терапії. Показники смертності, частоти інсульту, великої кровотечі та ВЧК були відносно низькими у загальній популяції хворих. Окрім того, отримані результати підтверджують дані щодо ПОАК з інших проспективних досліджень, зокрема висновки щодо безпеки ПОАК на тлі ФП (Tittel et al., 2021; Fox et al., 2022).

Частота тромбоемболічних подій в межах ETNA-AF-Europe була набагато нижчою, ніж у пацієнтів, які не отримували і отримували варфарин (8,5 і 1,7-2,7% відповідно) у попередніх дослідженнях (Bjorck et al., 2016; Sjogren et al., 2015). Показник ВЧК, зареєстрований в ETNA-AF-Europe, був значно нижчим порівняно з тим, що спостерігався в інших випробуваннях, учасники яких отримували антикоагулянти (Steiner et al., 2017; Morotti, Goldstein, 2020). За результатами ETNA-AF-Europe, частота інсульту, кровотечі та смерті також була нижчою, ніж у дослідженнях ефективності ПОАК III фази (Patel et al., 2011; Giugliano et al., 2013). Своєю чергою даний показник був зіставним із таким у групі учасників, які приймали рекомендовану дозу препарату, в ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano et al., 2013).

Результати в осіб, які отримували едоксабан у дозі 60 або 30 мг на початку дослідження, дозволили дійти вагомим висновків. Загалом вища

частота летальних випадків, інсульту та кровотечі у хворих, які приймали 30 мг едоксабану, потенційно була пов'язана зі старшим віком учасників, більшою кількістю «слабких» пацієнтів та вищою поширеністю супутніх захворювань. P. Kirchhof et al. також припускають, що хворі, які відповідали критеріями зниження дози едоксабану (ниркова недостатність при кліренсі креатиніну 15-50 мл/хв, маса тіла ≤60 кг, супутнє застосування певних інгібіторів Р-глікопротеїну), були слабшими й більш схильними до тромбоемболії та кровотеч. Незважаючи на відмінності у вихідних характеристиках, у пацієнтів, які отримували 60 або 30 мг едоксабану на початку дослідження, спостерігалася подібна частота ВЧК.

Дані дослідження ETNA-AF-Europe із 4-річним періодом спостереження підтверджують результати 1- та 2-річного спостережень (Kirchhof et al., 2022; de Groot et al., 2021) і рандомізованого контрольованого випробування (Giugliano et al., 2013). Відповідно до них, частота інсульту та кровотеч у пацієнтів із ФП, які приймали едоксабан, була низькою.

Дані ETNA-AF-Europe щодо низької частоти інсульту, кровотеч та смерті додатково доповнюють результати мережевого метааналізу 55 досліджень, проведених в умовах реальної клінічної практики (Deitelzweig et al., 2022). Був продемонстрований подібний або нижчий ризик інсульту (зокрема ішемічного), системної емболії, великої кровотечі, ВЧК та смерті від усіх причин при застосуванні ПОАК порівняно з антагоністами вітаміну К, що підтверджує ефективність і безпеку ПОАК при застосуванні рутинної терапії.

Висновки

Згідно з даними дослідження ETNA-AF-Europe, протягом 4-річного періоду спостереження частота летальних випадків, інсульту, ВЧК, великої кровотечі та великої ШКК за тривалого лікування едоксабаном була низькою та відносно стійкою. На думку P. Kirchhof et al. (2024), на частоту кровотеч головним чином впливали вік учасників, належність до категорії «слабких» та супутні захворювання. Вища частота несприятливих подій серед хворих, які отримували едоксабан у дозі 30 мг, потенційно була зумовлена значною кількістю осіб старшого віку та тих, хто належав до категорії «слабких». Пацієнти, яким було призначено едоксабан без відповідності SmPC, переважно належали до проміжної категорії ризику, що відображалося у їхніх базових характеристиках. Автори припускають, що клініцисти могли обирати нерекордовані дози на основі клінічних особливостей, що могло призвести до відмінностей у результатах порівняно з пацієнтами, які отримували рекомендовані дози відповідно до SmPC.

Таким чином, результати дослідження ETNA-AF-Europe засвідчують довгострокову ефективність та сприятливий профіль безпеки едоксабану в пацієнтів із ФП в умовах реальної клінічної практики та підтримують рекомендації щодо призначення едоксабану в дозах 60 і 30 мг.

Підготувала **Наталія Купко**

Довідка «ЗУ»

Виробництво якісного генеричного едоксабану під назвою **Едоксакорд** налагоджено на АТ «Київський вітамінний завод». 1 таблетка Едоксакорду містить едоксабану (в формі тозилату моногідрату) 15, 30 або 60 мг.

Показання до застосування препарату **Едоксакорд** відповідають європейській інструкції для референтного лікарського засобу: для профілактики інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною ФП та одним або декількома факторами ризику, як-от застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт чи транзиторна ішемічна атака в анамнезі, вік >75 років; для лікування тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії, а також для профілактики рецидивів цих станів у дорослих.

Рекомендована доза для профілактики інсульту в осіб із неклапанною ФП становить 60 мг едоксабану 1 р/добу. Терапія здійснюється впродовж тривалого часу.

Представлений спектр дозувань препарату **Едоксакорд** дає змогу підібрати оптимальну дозу хворим із різними факторами ризику, а також легко переходити з іншого антикоагулянту на едоксабан і навпаки, якщо виникає така потреба.

Менеджмент пацієнтів із гострим коронарним синдромом: ключові положення європейських рекомендацій

Гострий коронарний синдром (ГКС) – це гостре порушення коронарного кровообігу, що може спричинити некроз тканин або зупинку серця у хворих. Своєчасна діагностика та лікування є визначальними для поліпшення якості життя пацієнтів із ГКС та запобігання летальним наслідкам. Торік Європейське товариство кардіологів (ESC, 2023) на підставі сучасних наукових доказів розробило детальну настанову щодо ведення пацієнтів із ГКС. R. Byrne et al. у своїй роботі, опублікованій в European Heart Journal (2024; 45: P. 1193-1195), зрobili узагальнений огляд рекомендацій як допоміжний інструмент для клініцистів у виборі діагностичної або терапевтичної стратегії для хворих на ГКС, з чим і пропонуємо вам ознайомитися.

ГКС включає спектр клінічних станів – від нестабільної стенокардії до інфаркту міокарда (ІМ) – ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) та ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI). Незважаючи на те що існують певні відмінності у строках проведення інвазивних втручань, основні принципи, що лежать в основі оцінки, діагностики та лікування ГКС, є подібними для всіх трьох підтипів ГКС (рис. 1).

Первинне обстеження пацієнтів із підозрою на ГКС передбачає проведення електрокардіографії (ЕКГ) для виявлення ознак ішемії (аномалій на ЕКГ), оцінки клінічного контексту звернення хворого до лікаря (наявних симптомів, результатів досліджень, клінічної картини) та стабільності його стану. Під час першої госпіталізації осіб із ГКС зазвичай рекомендовано виконати інвазивну коронарографію.

Ключовим компонентом лікування ГКС є виявлення пацієнтів, що потребують негайного проведення інвазивної коронарографії та ревазуляризації, зокрема хворих на STEMI та ГКС без елевації сегмента ST (NSTEMI-ACS) з ознаками дуже високого ризику, як-от:

- гемодинамічна нестабільність / кардіогенний шок;

- рецидивний/постійний біль за грудиною, який не піддається медикаментозному лікуванню;

- гостра серцева недостатність, ймовірно, вторинна щодо ішемії міокарда, яка триває;

- небезпечні для життя аритмії або зупинка серця;

- механічні ускладнення та повторювані динамічні зміни на ЕКГ, які вказують на ішемію.

Застосування інвазивної коронарографії протягом 24 год після госпіталізації слід розглянути в осіб із NSTEMI-ACS з ознаками високого ризику – підтвердженим діагнозом NSTEMI згідно з алгоритмами ESC, >140 балами за Глобальним реєстром гострих коронарних подій (GRACE), транзитною елевацією сегмента ST або динамічними змінами сегмента ST / зубця Т. Для пацієнтів, у котрих немає STEMI або NSTEMI-ACS із показанням до негайної ІКА, слід використовувати алгоритмічний підхід ESC 0/1 год чи 0/2 год із забором крові на початковому етапі (0) і через 1 год або 2 год відповідно, щоб виключити або підтвердити NSTEMI.

Усім пацієнтам із підтвердженим діагнозом ГКС рекомендовано призначити

початкове комбіноване лікування антиагрегантами та парентеральними антикоагулянтами. Хоча немає необхідності продовжувати антикоагулянтну терапію після гострої фази госпіталізації у хворих на ГКС без окремих показань для тривалого застосування пероральних антикоагулянтів, подальша антитромбоцитарна терапія у таких пацієнтів є доцільною.

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) протягом 12 місяців залишається найкращою стратегією для осіб із ГКС (рис. 2). Рекомендована ПАТТ включає використання таких препаратів, як:

- ацетилсаліцилова кислота;
- інгібітор рецепторів P2Y₁₂ (переваги мають прасурел або тикагрелор).

Слід зауважити, що тривалість ПАТТ може бути скорочена або подовжена залежно від клінічної ситуації та ризику кровотечі у пацієнта.

Пацієнтам із ГКС зазвичай рекомендована повна ревазуляризація (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування), однак терміни й метод проведення можуть варіювати залежно від клінічної картини. На додаток, усі хворі на ГКС потребують агресивної вторинної профілактики з метою зниження ризику повторних ускладнень.

Профілактика наступної серцево-судинної події має починатися з моменту встановлення діагнозу ГКС.

Всім хворим на ГКС при виписці з лікарні слід надати рекомендації щодо приймання кардіопротекторних препаратів і модифікації способу життя, а також направити на кардіологічну реабілітацію та подальше амбулаторне спостереження.

Цілі терапії під час амбулаторного спостереження:

1. Підтримання здорового способу життя.

2. Дотримання та продовження фармакологічної кардіопротекторної терапії.

3. Досягнення й підтримання цільових показників при контролі факторів ризику.

Ключові цілі лікування для пацієнтів із ГКС включають досягнення систолічного артеріального тиску (АТ) <130 мм рт. ст. і діастолічного <80 мм рт. ст., рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності <1,4 ммоль/л (55 мг/дл), а для осіб із цукровим діабетом – глікованого гемоглобіну <53 ммоль/л (7%).

Менеджмент осіб із ГКС має ґрунтуватися на найсучасніших наукових доказах та включати надання медичної допомоги з урахуванням індивідуальних уподобань, потреб і цінностей пацієнтів. Такий підхід слід застосовувати щодо всіх аспектів ведення хворих на ГКС – від первинного звернення пацієнта до лікаря й подальшого перебування у стаціонарі до тривалого амбулаторного спостереження.

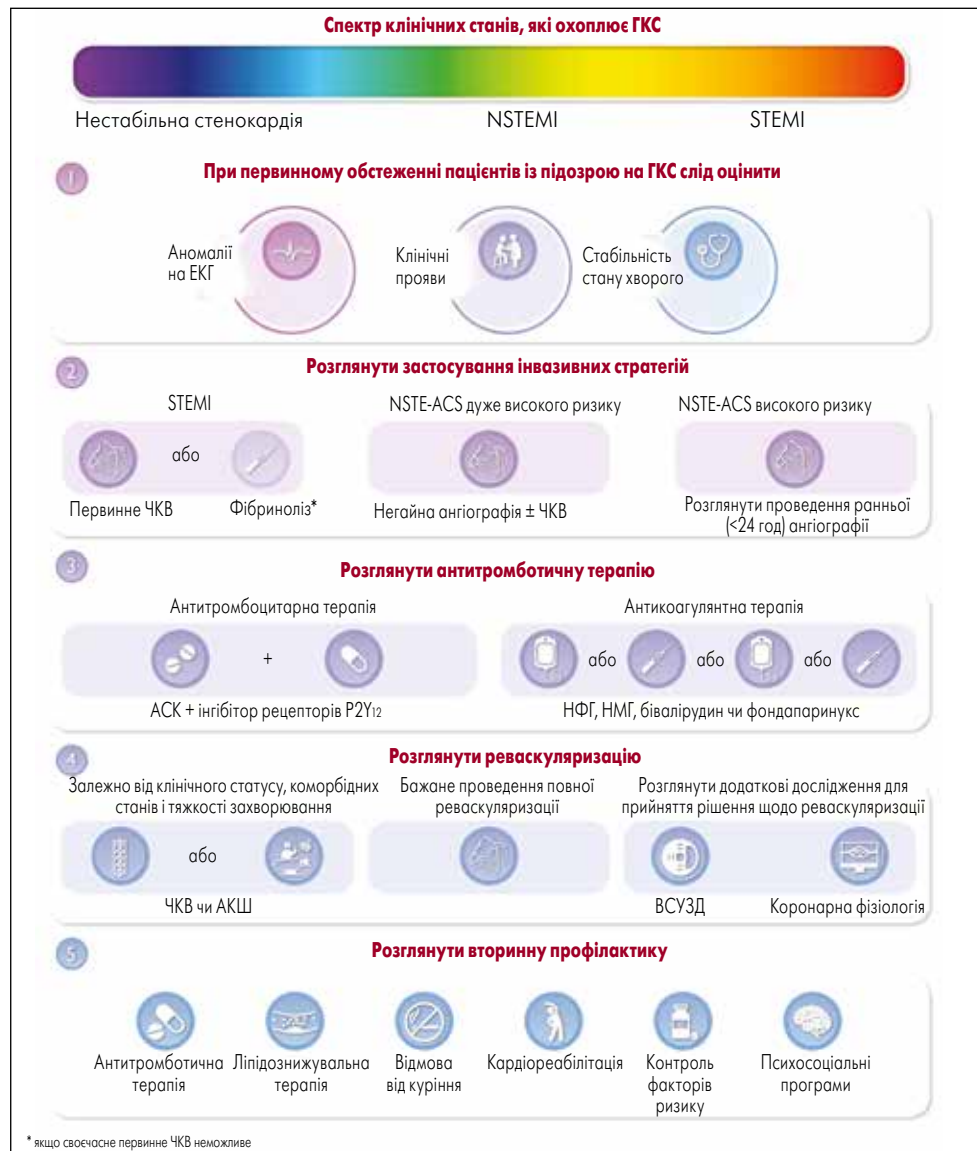


Рис. 1. Ключові положення рекомендацій ESC (2023) щодо лікування пацієнтів із ГКС
Примітки: НФГ – нефракціонований гепарин, НМГ – низькомолекулярний гепарин, АСК – ацетилсаліцилова кислота, ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання, АКШ – аортокоронарне шунтування, ВСУЗД – внутрішньосудинне ультразвукове дослідження.

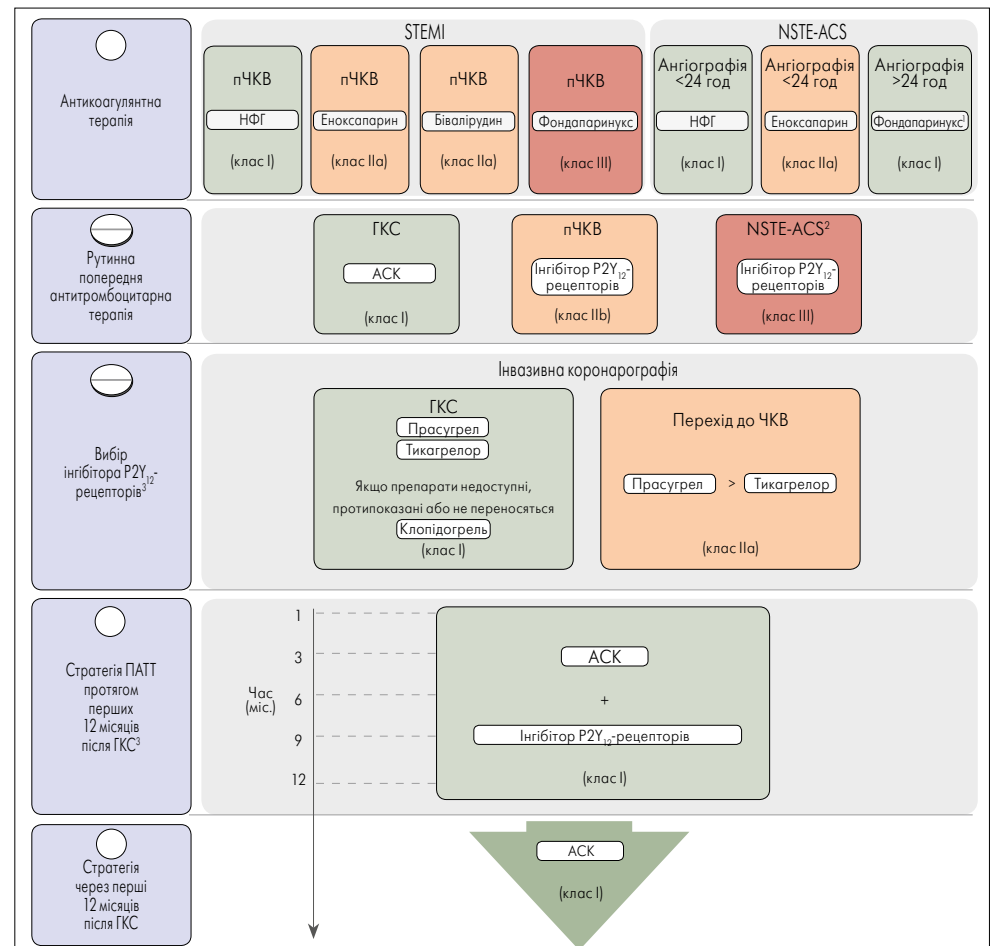


Рис. 2. Рекомендовані схеми антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ГКС без показань щодо застосування пероральних антикоагулянтів

Примітки: НФГ – нефракціонований гепарин, НМГ – низькомолекулярний гепарин, АСК – ацетилсаліцилова кислота, нЧКВ – первинне черезшкірне коронарне втручання. ¹ Рекомендовано надавати перевагу фондапаринуксу (плюс один болюс НФГ під час ЧКВ) перед еноксапарином для осіб із NSTEMI-ACS у разі проведення фармакотерапії або наявності обмежень для переведення пацієнта на ЧКВ протягом 24 год після появи симптомів. ² Не рекомендоване попереднє рутинне лікування інгібітором P2Y₁₂ рецепторів у хворих на NSTEMI-ACS із невідомою коронарною анатомією та запланованим раннім інвазивним втручанням (<24 год); однак таку терапію може бути розглянуто у пацієнтів із NSTEMI-ACS без запланованого раннього інвазивного втручання (<24 год) та високого ризику кровотечі. ³ Клопідогрель рекомендовано приймати протягом 12 місяців ПАТТ, якщо прасурел і тикагрелор недоступні, не переносяться або протипоказані, і можна розглянути для призначення пацієнтам старшого віку із ГКС (зазвичай >70-80 років).

Підготувала **Олена Коробка**

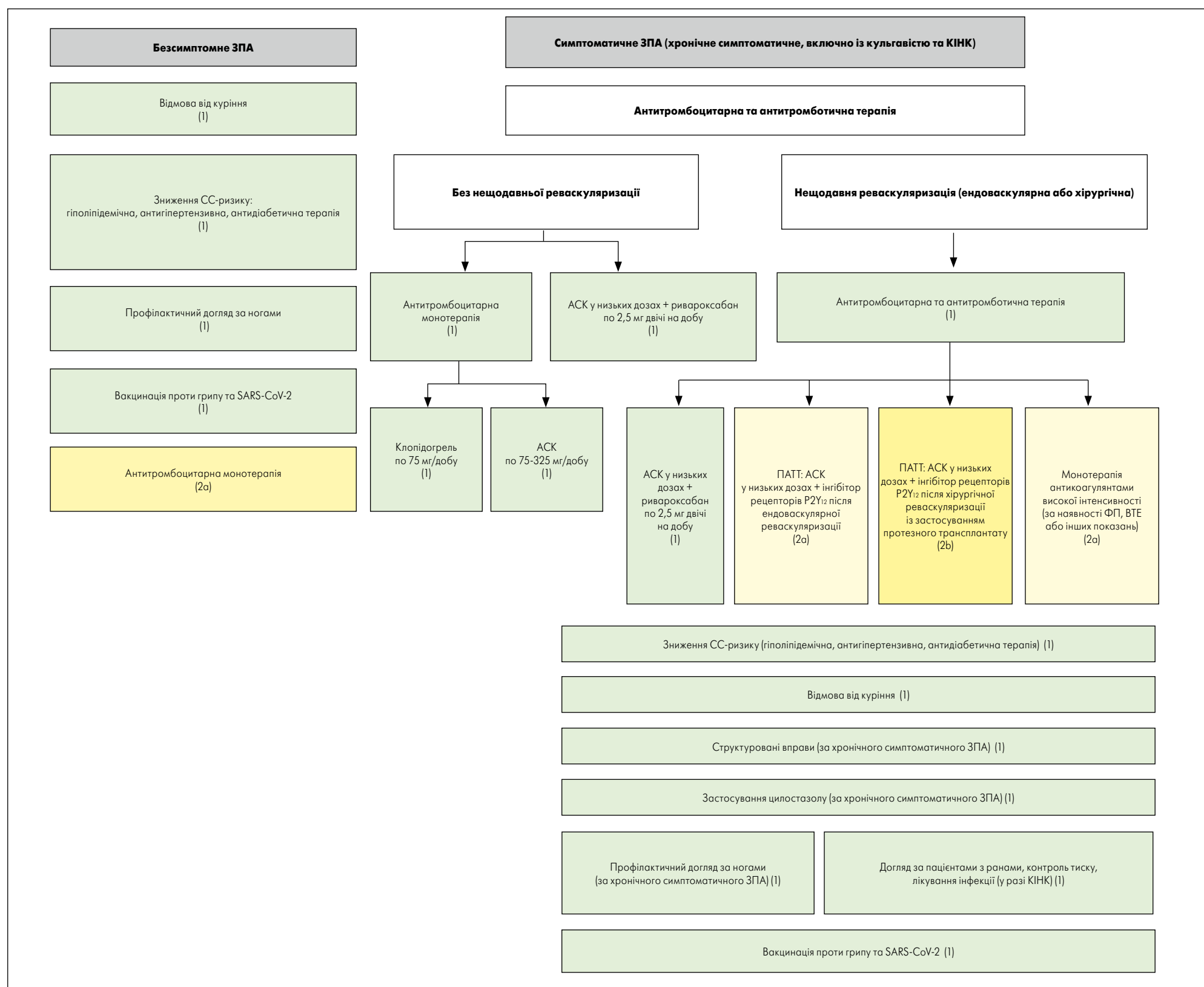


Рисунок. Фармакотерапія та профілактичний догляд за стопами при ЗПА

Примітки: ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, ФП – фібриляція передсердь, ВТЕ – венозна тромбоемболія, АСК – ацетилсаліцилова кислота. Адаптовано за Н.І. Gornik et al. (2024)

За рекомендаціями АНА/ACC 2024 р., статини високої інтенсивності (як-от розувастатин, аторвастатин) показані пацієнтам із ЗПА з метою досягнення $\geq 50\%$ зниження рівня ХС ЛПНЩ (1, A) (Pastori et al., 2020). Для осіб із ЗПА, які мають рівень ХС ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл та отримують статини з максимальною переносимістю, до лікування слід додати інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (2a, B-R) (Jukema et al., 2019). Також для цієї категорії хворих на максимальну переносимість статинотерапії може бути доцільним додавання езетимібу (2a, B-R) (Bonaca et al., 2018).

Застосування антигіпертензивних препаратів

Артеріальна гіпертензія (АГ) – основний фактор СС-ризиків. АГ виявляють у 35-55% пацієнтів із діагностованим ЗПА. Крім того, АГ пов'язана із довгостроковим зниженням АВІ у дорослих хворих на ЗПА віком >65 років (Kennedy et al., 2005).

У пацієнтів із ЗПА та АГ цільове значення систолічного/діастолічного артеріального тиску становить $<130/80$ мм рт. ст. відповідно (1, A) (Itoga et al., 2018; Whelton et al., 2018). Антигіпертензивна терапія рекомендована особам із ЗПА та АГ для зниження ризику МАСЕ (1, B-R) (Piller et al., 2014). Зокрема, доцільним є вибіркове застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) для зменшення ймовірності МАСЕ (1, B-R) (Armstrong et al., 2015).

Лікування іАПФ рампірилом асоційоване зі зниженням ризику інфаркту міокарда, інсульту або СС-смерті на 25% у пацієнтів із ЗПА без систолічної дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності (Sleight et al., 2000). Також підтверджено переваги БРА телмісартану щодо зменшення

ймовірності МАСЕ (Yusuf et al., 2008). Хоча жоден антигіпертензивний препарат не є ефективнішим за інші у лікуванні АГ в пацієнтів із ЗПА, доведено загальну користь іАПФ та БРА для СС-системи.

Антидіабетична терапія

Цукровий діабет (ЦД) посідає важливе місце серед факторів ризику розвитку ЗПА та прогресування до КІНК. Для пацієнтів із ЦД і супутнім ЗПА слід запроваджувати програму фармакологічної та нефармакологічної терапії (включно із контролем ваги) на основі рекомендацій. При цьому план лікування має бути адаптований для кожного хворого залежно від клінічного стану та факторів ризику.

У пацієнтів із ЗПА та ЦД 2-го типу застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (як-от ліраглутид і семаглутид) та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (як-то канагліфлозин, дапагліфлозин і емплагліфлозин) є ефективним для зниження ризику МАСЕ (1, A) (Verma et al., 2022; Neuwald et al., 2020). Контроль глікемії у хворих на ЗПА та ЦД може бути корисним для поліпшення стану кінцівок (2b, B-NR) (Lane et al., 2020). Лікування ЦД в осіб із ЗПА передбачає координування терапевтичного процесу із залученням мультидисциплінарної команди (1, C-EO).

Лікування симптомів із боку нижніх кінцівок при хронічному симптоматичному ЗПА

Пацієнтам із кульгавістю на тлі ЗПА рекомендоване застосування цилостазолу для полегшення симптомів із боку нижніх кінцівок та збільшення дистанції при ходьбі (1, A)

(Ma et al., 2021). Також препарат може бути корисним для осіб із ЗПА у зменшенні рестенозу після ендovasкулярної терапії з приводу атеросклерозу судин стегново-підколінного сегмента (2b, B-R) (Megaly et al., 2019). Хворим на ЗПА та застійну серцеву недостатність будь-якого ступеня тяжкості цилостазол не слід призначати (3: завдає шкоди, C-LD) (Hiatt et al., 2008).

Пацієнтам із хронічним симптоматичним ЗПА та кульгавістю застосування пентоксифіліну та хелатотерапії не рекомендоване (3: переваги відсутні, B-R) (Villarruz-Sulit et al., 2020).

Важливість відмови від куріння

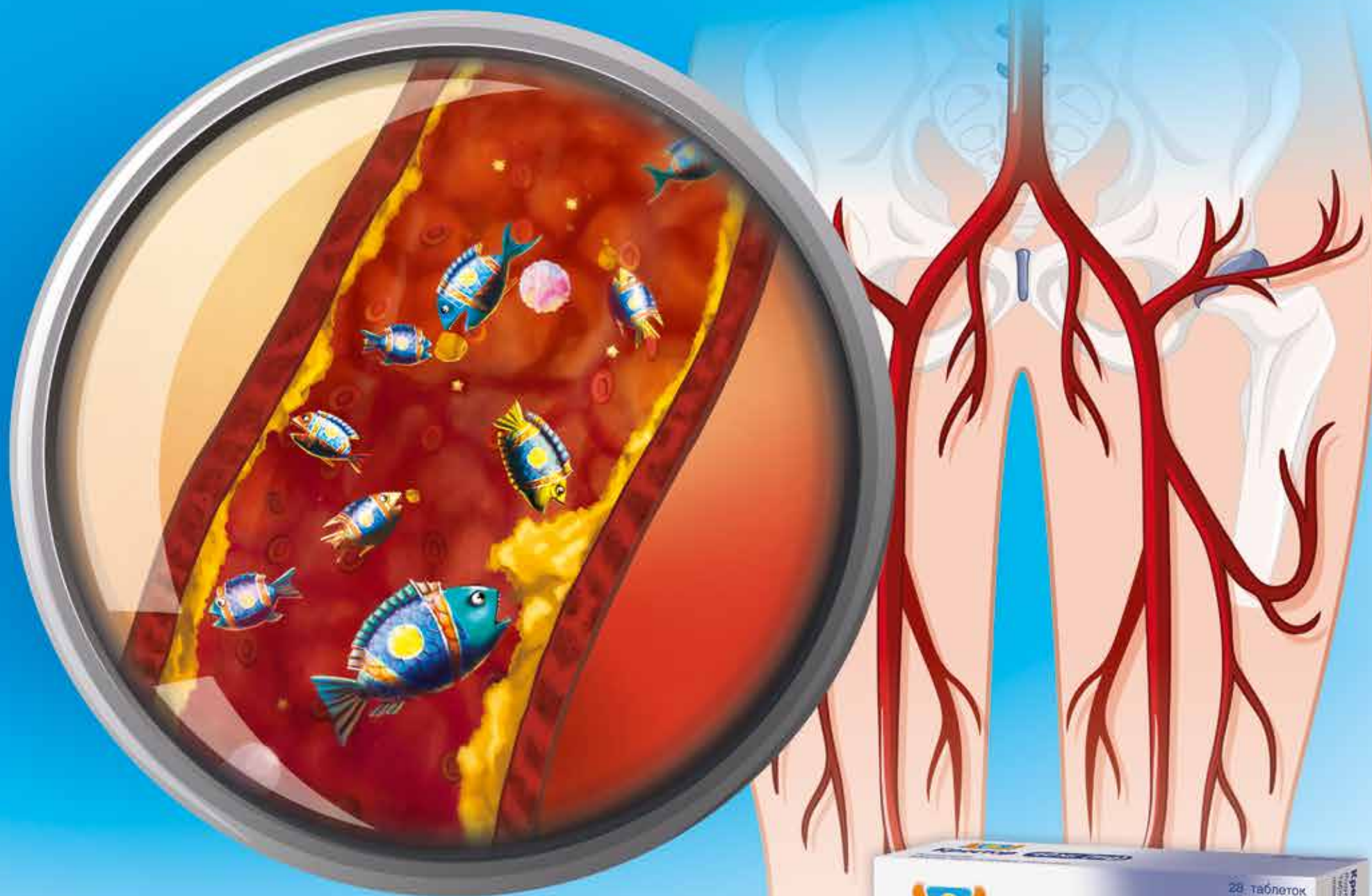
Куріння сигарет та інші види вживання тютюну є потужними факторами ризику розвитку ЗПА (Ding et al., 2019). Відмова від куріння важлива для зменшення ймовірності розвитку ЗПА, прогресування ЗПА, MALE і летальних наслідків.

Пацієнтам із ЗПА, які курять, слід рекомендувати кинути цю згубну звичку (1, A) (Patnode et al., 2015). Необхідно допомогти таким хворим у розробці плану відмови від куріння, що включає медикаментозне лікування (як-от вареніклін, бупропіон та/або нікотинзамісна терапія) у поєднанні з консультуванням та/або залученням до програми припинення куріння (1, A) (Rigotti et al., 2014). Також пацієнтам із ЗПА варто уникати впливу вторинного тютюнового диму в закритих приміщеннях (1, B-NR) (Lu et al., 2018; Ngu et al., 2017).

Підготувала **Олена Коробка**

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.jacc.org

ДОВЕДЕНИЙ РЕЗУЛЬТАТ У ДОСЯГНЕННІ ЛІПІДНИХ ЦІЛЕЙ^{1,2,3,4}



- **Потужний ліпідознижуючий ефект^{1,2,3,4}**
- **Стабілізуючий вплив на бляшку^{4,5}**
- **Переваги перед іншими статинами у попередженні серцево-судинних подій у реальній клінічній практиці⁶**
- **Доведена ефективність у дослідженнях за участі понад 67 000 пацієнтів⁷**



ХС-ЛПНЦ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності. * Доведена ефективність і безпека у 17 клінічних дослідженнях за участі понад 67 000 пацієнтів. ** В порівнянні з аторвастатином, симвастатином в досл. STELLAR. * під стабілізуючим впливом на атеросклеротичну бляшку розуміють потовщення фіброзної покриття бляшки (Thondaru V., et al. Am J Cardiol. 2019) і зменшення розміру бляшки при тривалому застосуванні (Nissen S.E. et al. 2006) різних доз розувастатину, симвастатину, аторвастатину, розувастатину. 1. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/021366s016sumr.pdf, дата останнього відвідування 04.09.2024. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Крестор, затверджена Наказом МОЗ України №1040 від 05.05.2020, дата останнього перегляду 22.12.2023р. Реєстраційні посвідчення №UA/3772/01/01, №UA/3772/01/02, №UA/3772/01/03, №UA/3772/01/04, термін дії необмежений з 05.05.2020. 3. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR* Trial). Am J Cardiol 2003;92:152-160. 4. Nissen S.E. et al., JAMA. 2006 Apr 5;295(13):1556-65. 5. Thondaru V., Kurihara O., Yonetsu T. et al. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin for Coronary Plaque Stabilization. Am J Cardiol. 2019 May 15;123(10):1565-1571. 6. Heijltjes E.M., Pennings-van Beest F., Johansson S. Comparison of incidences of cardiovascular events among new users of different statins: a retrospective observational cohort study. Curr Med Res Opin. 2009 Nov;25(11):2621-9. 7. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007 Mar;5(2):177-93. doi: 10.1586/14779072.5.2.177. PMID: 17338663.

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату КРЕСТОР (розувастатин) 5, 10, 20, 40 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання до застосування:** Лікування гіперхолестеринемії: Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років із первинною гіперхолестеринемією (типу Іа, в тому числі із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією) або змішаною дисліпідемією (типу ІІв) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) є недостатнім. Дорослим, підліткам та дітям віком від 6 років при гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижуючих засобів лікування (наприклад, аферезу ЛПНЦ) або у випадках, коли таке лікування є недоречним. **Профілактика серцево-судинних порушень:** запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику. **Противопозаканні:** пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу; пацієнтам із активними захворюваннями печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваточних трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці, що у 3 рази перевищують верхню межу норми (ВМН); пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренсом креатиніну < 30 мл/хв); пацієнтам із міопатією; пацієнтам, які одночасно отримували комбінацію софосбувір/велпатасвір/воксілапревір; пацієнтам, які одночасно отримують циклоспорин; в період вагітності та годування груддю, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні засоби контрацепції. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать: помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв); гіпотиреоз; наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань; наявність в анамнезі міотоксичності на фоні застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів; зловживання алкоголем; ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації лікарського засобу в плазмі крові; наявність до монголоїдної раси; супутнє застосування фібратів. **Спосіб застосування та дози.** Крестор можна приймати у будь-який час дня. **Лікування гіперхолестеринемії:** рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і переведених на препарат з прийому іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. За необхідності підвищувати дозу до наступного ризику серцево-судинних подій лікування при застосуванні дози 20 мг. **Профілактика серцево-судинних порушень:** у дослідженні зниження ризику серцево-судинних подій лікування при застосуванні дози 20 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) становить 5 мг. Доза 40 мг протипоказана пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок. **Особливості застосування.** Вплив на нирки. У пацієнтів, які приймають лікарський засіб у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок. **Вплив на скелетну мускулатуру.** Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія та зрідка рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів, які приймали Крестор у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг. Дуже рідко випадки рабдоміолізу відзначалися при застосуванні есетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Не можна виключати можливість фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю. **Рівень креатиніназі (КК).** Рівень КК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або за наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо вихідні рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), протягом 5-7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що вихідні значення КК більше ніж в 5 разів перевищує ВМН, застосування лікарського засобу починають не слід. **Перед початком лікування.** Крестор, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до міопатії/рабдоміолізу. **В період лікування.** Пацієнти слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судинні невідомої етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездуванням або лихоманкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК. Повідомлялося, що у деяких випадках статини викликають або загострюють поперечної м'язової дистрофію або онку м'язів. У разі загострення симптомів застосування лікарського засобу Крестор слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при першому або повторному застосуванні того самого або іншого статину. Крестор не слід застосовувати спільно з системними лікарськими засобами фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. **Вплив на печінку.** Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, Крестор слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживали алкоголем та/або мають в анамнезі захворювання печінки. Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потім. Застосування лікарського засобу Крестор слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень трансаміназ у сироватці більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. **Побічні реакції.** Небажані явища, що відзначаються при застосуванні Крестору, зазвичай легкі та тимчасові. Часті (від ≥1/100 до <1/10): цукровий діабет⁸; головний біль, запаморочення; запор, нудота, абдомінальний біль, міалгія; астенія. Повна інформація щодо можливих небажаних явищ при застосуванні препарату Крестор див. в Інструкції для медичного застосування.

⁸ Частота залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥5,6 ммоль/л, ІМТ>30 кг/м², підвищені рівні тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі). Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА, частота небажаних реакцій має тенденцію залежати від дози.

Реєстраційні посвідчення №UA/3772/01/01, №UA/3772/01/02, №UA/3772/01/03, №UA/3772/01/04, термін дії необмежений з 05.05.2020. Текст складено відповідно до Інструкції для медичного застосування препарату Крестор, затвердженої Наказом МОЗ України №1040 від 05.05.2020, дата останнього перегляду 22.12.2023 р. Детальна інформація про призначення лікарського засобу викладена в Інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для лікарів, розповсюдження на заходх з медичної тематики та розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Про побічну реакцію на лікарський засіб або відсутність ефекту, будь ласка, повідомляйте ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном +38044 39152 82 або на електронну пошту PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com чи Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com. Заняти, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь ласка, за адресою <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/azrzeneca-champiron/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна надіслати електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.

Статинотерапія у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій

За матеріалами Конгресу судинних хірургів, флебологів та ангіологів України «Сухаревські читання» (16 травня 2024 року)

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) – це ураження судин переважно нижніх кінцівок запального характеру. Незважаючи на значну поширеність ЗПА, негативний вплив патології на фізичну активність та якість життя пацієнтів, їй приділяють мало уваги. Недостатня обізнаність призвела до зменшення виявлення й відсутності необхідного якісного лікування ЗПА у світі та в Україні зокрема. Пропонуємо до Вашої уваги огляд доповідей щодо статинотерапії у пацієнтів із ЗПА, висвітлених у межах Конгресу судинних хірургів, флебологів та ангіологів України «Сухаревські читання», що відбувся цьогоріч у травні.

Ефективність статинів у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій

Із доповіддю на тему «Статинотерапія у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій» виступила **Наталія Романівна Присяжна, к.мед.н., доцент кафедри хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ).**

Спікер нагадала, що ЗПА є третьою основною причиною атеросклеротичної захворюваності після ішемічної хвороби серця та інсульту. Систематичний огляд 34 досліджень продемонстрував, що поширеність ЗПА становить ~5% у віці від 40 до 44 років та ~12% у віці від 70 до 74 років як серед чоловіків, так і жінок у країнах із високим рівнем доходу (Fowkes et al., 2013).

Відомо, що найчастішою причиною ЗПА є атеросклероз – хронічне захворювання, що характеризується відкладанням у стінці артерій ліпідів, запаленням та розростанням сполучної тканини з утворенням фіброзних бляшок, які звужують просвіт і порушують фізіологічну функцію уражених артерій, а це спричиняє порушення кровообігу. Атеросклероз являє собою системну патологію, що має різну клінічну маніфестацію залежно від ураження судинних басейнів. У разі пошкодження артерій брахіоцефального басейну наслідком може бути транзиторна ішемічна атака (ТІА) або ішемічний інсульт, коронарних артерій – стенокардія чи інфаркт міокарда. При залученні до процесу артерій нижніх кінцівок перебіг може бути безсимптомним, спостерігатися «переміжна кульгавість» або критична ішемія нижньої кінцівки.

ЗПА пов'язане із високим ризиком розвитку ішемічних подій. Ймовірність прогресування захворювання збільшується за наявності додаткових факторів ризику та коморбідної патології, як-от куріння, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет. Своєю чергою це призводить до прогресування хвороби, а також підвищує серцево-судинну (СС) смертність та ризик великих ампутацій на 4–27% (Hirsch et al., 2012).

Тому метою терапії пацієнтів із ЗПА є:
1. Збереження функціональності кінцівок.
2. Збільшення дистанції безболівої ходьби.
3. Зниження кардіоваскулярної захворюваності та смертності.

Цього можна досягти завдяки інтенсивній модифікації факторів ризику і застосуванню ефективного консервативного лікування (Нікульчиков та співавт., 2021).

У рекомендаціях провідних наукових спільнот зазначено, що зниження холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є ключовою стратегією для запобігання розвитку СС-подій (АНА/ACC, 2018; ESC, 2021; CCS, 2021). Статини є основними препаратами, які застосовують для зниження ХС ЛПНЩ.

Проте, окрім прямого ефекту статинів на рівень ХС, у численних дослідженнях доведено, що вони на 12% знижують загальну смертність і на 38% – частоту виникнення нових випадків переміжної кульгавості. У разі тривалого застосування статинів, а саме понад року, спостерігається збільшення дистанції безболівої ходьби на 63% (Нікульчиков та співавт., 2021).

Згідно з рекомендаціями, для вторинної профілактики у пацієнтів із дуже високим ризиком необхідне зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного показника та досягнення цільового рівня $< 1,4$ ммоль/л (1, А) (ESC/EAS, 2019).

До категорій дуже високого ризику відносять:

- осіб із документованим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ССЗ), як-от перенесений інфаркт міокарда, стабільна стенокардія, ревазуляризація, інсульт, ТІА, ЗПА;
- хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу з ураженням органів-мішеней (з мікроальбумінурією, ретинопатією або невропатією) чи ≥ 3 факторами ризику (як-то вік, куріння, артеріальна гіпертензія, ожиріння, дисліпідемія), або ЦД 1-го типу тривалістю > 20 років;
- пацієнтів із виразною хронічною хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв);
- осіб із $\geq 10\%$ ризику СС-смерті протягом 10 років за шкалою SCORE;
- пацієнтів із родинною гіперхолестеринемією та додатковим великим фактором ризику.

Для пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ, які перенесли другу СС-подію протягом двох років (не обов'язково в одному судинному басейні) на тлі приймання статинів у максимально переносимих дозах, може бути розглянуто цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1 ммоль/л (2В).

Серед усіх представників статинів особливе місце в лікуванні дисліпідемій посідає розувастатин. Це селективний та конкурентний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, що визначає швидкість реакції та перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А на мевалонат, попередник ХС.

Основним місцем дії розувастатину є печінка. Розувастатин збільшує кількість рецепторів ЛПНЩ на поверхні її клітин, посилюючи захоплення й катаболізм ЛПНЩ, та пригнічує печінковий синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Таким чином зменшується загальна кількість частинок ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Ефективність та безпеку застосування розувастатину доведено в межах численних досліджень. У випробуванні STELLAR проводили порівняння гіперліпідемічної

ефективності розувастатину та інших статинів упродовж шести тижнів терапії. Використання розувастатину в дозі 10 мг/добу забезпечувало досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л у 82% пацієнтів порівняно із 74% тих, хто приймав аторвастатин по 20 мг/добу, та 66% учасників на симвастатині в дозі 40 мг/добу (Jones et al., 2004).

Можливість стабілізації атеросклеротичної бляшки на тлі активного лікування було доведено у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні METEOR за участю 984 пацієнтів із субклінічним атеросклерозом, які приймали 40 мг Крестору або плацебо впродовж двох років (Crouse et al., 2007). Також КРЕСТОР 40 мг сприяв регресу коронарної атеросклеротичної бляшки в 78% пацієнтів зі зменшенням площі атероми від 10,16 до 5,81 мм² за результатами дослідження ASTEROID, в якому використовували внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (Nissen et al., 2006). Обидва дослідження свідчать про оптимальну переносимість розувастатину.

При застосуванні Крестору впродовж двох років доведено збільшення товщини фіброзної покривки та підвищується вміст колагену в атеросклеротичній бляшці, що було доведено в дослідженні ORION, де оцінювали стан атеросклеротичної бляшки в каротидній артерії за допомогою магнітно-резонансної томографії (Underhill et al., 2008). Це і є основною метою лікування, яке сприяє зниженню ризику атеротеробітичних ускладнень.

Наталія Романівна зазначила, що Крестор – це оригінальний розувастатин виробництва компанії Astra Zeneca. Терапевтична дія лікарського засобу Крестор досягається протягом одного тижня від початку застосування лікарського засобу, при цьому 90% максимального ефекту спостерігається через 14 днів від початку його приймання. Максимальний ефект зазвичай досягається через чотири тижні та триває надалі.

У вже згаданому дослідженні STELLAR було показано, що Крестор у дозуванні 20 мг знижував рівень ХС ЛПНЩ більш ніж на 52% від вихідного рівня впродовж шести тижнів терапії (Jones et al., 2003).

При лікуванні дисліпідемій часто постає запитання: якому препарату слід віддавати

перевагу: оригінальному чи генеричному? Адже вартість оригінального лікарського засобу зазвичай вища, ніж генеричного.

Оригінальний препарат відрізняється від генеричного насамперед біодоступністю – частиною дози препарату (у %), що досягла системного кровотоку після позасудинного введення. Дозволений відсоток відхилення в концентрації діючої речовини у плазмі крові генеричного препарату порівняно з оригінальним становить від -20 до +25%, тобто загальна похибка може досягати 45% (відповідно до Наказу МОЗ України «Про затвердження настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» від 12.01.2017). Отже, якщо генерик містить діючої речовини на 20% менше, ніж оригінальний препарат, ефективність неоригінального статину буде знижена, і досягти цільових рівнів буде неможливо. Якщо ж діючої речовини буде забагато – це може призвести до передозування препарату та підвищення ризику розвитку побічних ефектів (рисунок).

З метою вивчення впливу оригінальних і генеричних статинів на прогноз для хворого та витрати на лікування було проведено ретроспективний аналіз електронної бази даних Іспанського реєстру (Pérez-Calahorra et al., 2017). Проаналізовано електронні медичні записи 13 244 пацієнтів із гіперхолестеринемією, які потребували вторинної профілактики СС-подій, за 5-річний період.

Згідно з результатами, у пацієнтів, які застосовували оригінальні статини, спостерігалось на 44% менше СС-подій порівняно з тими, хто приймав генеричні статини. Окрім того, в осіб, які приймали оригінальні статини, ймовірність смертності була нижчою на 62% ($p=0,002$). При цьому середні загальні витрати на охорону здоров'я на одного хворого були вищими на 1137 євро ($p<0,001$) для генеричних статинів (Pérez-Calahorra et al., 2017).

Таким чином, отримані дані свідчать про відсутність тотожності між генеричним і оригінальним препаратами. Тому в лікуванні варто надавати перевагу саме оригінальному препарату розувастатину – Крестор.

Насамкінець Н.Р. Присяжна підсумувала, що пацієнти з атеросклеротичними ураженнями артерій різної локалізації, окрім хірургічного лікування, мають отримувати статини. Така терапія дозволить досягти рекомендованих цільових показників ліпідогамі та, відповідно, зменшити прогресування атеросклеротичного процесу і знизити частоту СС-подій. Все це можливо завдяки застосуванню оригінального препарату розувастатину Крестор, який має доведену ефективність та безпеку. Вибір на користь оригінального статину поліпшує прогноз для пацієнта.

Особливості застосування статинів в осіб із супутніми ЗПА і ЦД

Андрій Володимирович Ратушнюк, к.мед.н., старший науковий співробітник відділу хірургії магістральних судин ДУ «Національний науковий центр хірургії та трансплантології НАМН України імені О.О. Шалімова» (м. Київ), виступив із доповіддю на тему «Статинотерапія у пацієнтів із захворюванням периферичних артерій і цукровим діабетом».

Як зазначив спікер, атеросклероз зустрічається у 80–90% усіх випадків хронічних облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок. За відсутності належного лікування даної патології ризик виникнення серйозних ішемічних подій вкрай високий.

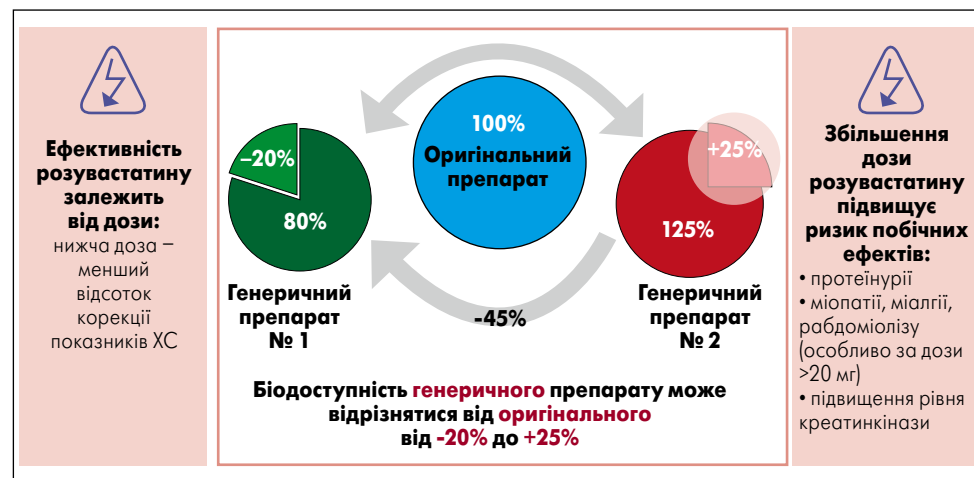


Рис. Дозволений відсоток відхилення в концентрації діючої речовини у плазмі крові генеричного препарату від показників оригінального
 Адаптовано за: Наказ МОЗ України «Про затвердження настанови «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» від 12.01.2017.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Адже, згідно з даними досліджень, кожен другий пацієнт помирає протягом 10 років від початку перших симптомів захворювання. Хронічна ішемія нижніх кінцівок може бути пов'язана з підвищеним ризиком гострих ішемічних подій як із боку нижніх кінцівок за подальшої необхідності великої ампутації, так і з погіршенням якості життя хворого через судинні катастрофи в інших артеріальних басейнах (як-от серце, головний мозок, нирки, артерії кишечника) та високим рівнем летальності (Колесник та співавт., 2021).

До факторів ризику хронічних облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок відносяться:

- куріння (втричі збільшує ймовірність розвитку ЗПА);
- ЦД (у 2,4 рази);
- артеріальна гіпертензія (у 2,5 рази);
- наявність хронічного запального захворювання (удвічі);
- чоловіча стать (у 1,5 рази).

ЦД тісно пов'язаний із ЗПА: коефіцієнти співвідношення коливаються від 1,9 до 4 у популяційних дослідженнях.

Ризики ускладнень при поєднанні цих захворювань подвоюються. Супутні атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок і ЦД є фактором ризику виникнення загрозливої ішемії кінцівок, що призводить до втрати кінцівки. Таким чином, ЦД збільшує ймовірність розвитку ЗПА у 2,5 рази. Більшість високих ампутацій нетравматичного генезу проводять у хворих на ЗПА та ЦД (Колесник та співавт., 2021).

Для облітеруючого атеросклерозу характерне мультифокальне ураження. Майже в 2/3 випадків у пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок пошкоджені й інші артеріальні басейни, зокрема коронарні, сонні, ниркові артерії тощо. Це несе загрозу не лише втрати кінцівки, але й інших

фатальних подій: інфаркту міокарда, інфаркту мозку.

Згідно з рекомендаціями щодо лікування безсимптомних ЗПА нижніх кінцівок і переміжної кульгавості, а також всім пацієнтам із симптомами слід призначити високоінтенсивне лікування статинами з метою зниження подальшого ризику значних СС-подій, судинних ускладнень нижніх кінцівок і прогресування захворювання (1А) (ESVS, 2024).

Повільний розвиток атеросклеротичного процесу зумовлює формування колатералей та клінічної компенсації, проте порушення поверхні атеросклеротичної бляшки призводить до відриву фрагментів останньої та емболізації дистальних судин артеріального русла. Зруйнована поверхня є тромбогенною, може спричинити пристінковий чи тотальний тромбоз артерій, тобто критичні ішемічні події (ESVS, 2024).

У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ORION (2007) із МРТ-візуалізацією атеросклеротичної бляшки на початку та через 24 місяці лікування розувастатин (Крестор) продемонстрував переваги стабілізації поверхні атеросклеротичної бляшки. Як наслідок, через два роки терапії препаратом Крестор відзначалося зменшення ліпідного некротичного вмісту на 41,4% (p=0,005) (Underhill et al., 2008).

Пан Андрій зауважив, що на базі ННЦХТ НАМНУ ім. О.О. Шалімова було проведене дослідження порівняння ефективності аторвастатину та розувастатину в 32 пацієнтів зі стенозом сонної артерії понад 70%. Впродовж року до оперативного втручання лікування аторвастатином отримували 18 учасників, розувастатином (Крестор) – 14. Інтраопераційно було виявлено значно нижчу поширеність розривів бляшок, тромбів у просвіті (p=0,009), крововиливів у бляшки (p=0,030) у пацієнтів, які приймали Крестор, порівняно з аторвастатином (клінічний матеріал відділу хірургії магістральних судин ННЦХТ НАМНУ ім. О.О. Шалімова).

Згідно із даними кокранівської доказової бази, принаймні у чотирьох дослідженнях продемонстровано, що гіполіпідемічна терапія сприяє поліпшенню якості життя за рахунок збільшення загальної дистанції ходьби у хворих на ЗПА (Aung et al., 2007). Як зазначає спікер, це є ще одним важливим аспектом у лікуванні таких пацієнтів.

За рекомендаціями, статини залишаються терапією першої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ в осіб із ЦД та дисліпідемією через їх ефективність у запобіганні розвитку СС-подій та зниженні СС-смертності без диференціації за статтю (ESC, 2023). Пацієнтам із ЦД та високим і дуже високим СС-ризиком показане приймання статинів високої інтенсивності (розувастатину й аторвастатину), оскільки вони знижують рівень ХС ЛПНЩ на 40-63% і значно зменшують серйозні церебральні та коронарні ускладнення.

Статини безпечні та зазвичай добре переносяться. Суб'єктивні побічні явища (втома, міалгія, симптоми із боку нервової системи) спостерігаються частіше, ніж об'єктивні через ефект ноцебо. При цьому серед жінок несприятливі ефекти є поширенішими, ніж у чоловіків. У більшості випадків міопатія або рабдоміоліз пов'язані з дозою статинів, вищою за стандартну, або при комбінації з гемфіброзілом (Marx et al., 2023).

Дані досліджень свідчать про те, що 70-90% пацієнтів, які повідомляли про непереносимість статинів, можуть приймати їх повторно без подальших ускладнень (Marx et al., 2023).

Крестор має більш прийнятне співвідношення користь/ризик порівняно з аторвастатином та симвастатином, оскільки метаболізується переважно через систему цитохрому CYP 2C9, що не передбачає медикаментозних взаємодій. Користь від застосування Крестору значно перевищує ризик ураження печінки та м'язової системи, оскільки розувастатин демонструє ефективніше зниження ХС ЛПНЩ порівняно

з іншими статинами при подібному впливі на печінку (Brewer et al., 2003).

У дослідженні HOPE-3 був показаний зіставний із плацебо ризик нових випадків ЦД на тлі приймання розувастатину (3,9 та 3,8% відповідно), який спостерігався у разі застосування високих доз розувастатину (Yusuf et al., 2016).

За наявними даними, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та дисліпідемією розувастатин чинив більш сприятливий вплив на метаболический профіль порівняно з аторвастатином (Werida et al., 2021). Це проявлялося достовірним зниженням рівня глікованого гемоглобіну в групі розувастатину порівняно із групою, що отримувала аторвастатин (на 9,13 vs 2,35%), ХС ЛПНЩ (на 22,23 vs 14,75%), тригліцеридів (на 13,56 vs 8,21%), загального ХС (на 16,10 vs 10,81%), С-реактивного білка (на 23,51 vs 18,96%) та збільшенням концентрації ХС ліпопротеїнів високої щільності на 2,5% порівняно з вихідним рівнем. Отже, ці статини є еквівалентними за своїми кардіопротекторними властивостями, але розувастатин ефективніший у поліпшенні ліпідного профілю та індексу атерогенності, а також у модуляції вмісту запальних біомаркерів у пацієнтів із ЦД 2-го типу та дисліпідемією.

Підсумовуючи свою доповідь, А.В. Ратушнюк підкреслив, що статини залишаються терапією першої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ЦД і дисліпідемією завдяки ефективності у запобіганні СС-подіям і зниженні смертності від ССЗ без відмінностей за статтю. Крестор у дозі 10 мг сприяє кращій порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг стабілізації бляшки, оскільки демонструє більш швидке і потужне ущільнення фіброзної покривки атероми. Крім того, Крестор має доведений профіль безпеки – відсутні взаємодії з речовинами, які метаболізуються із залученням цитохрому CYP 3A4.

Підготувала Людмила Суржко

ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Стартує експериментальний проект щодо підготовки фахівців із реабілітації у сфері охорони здоров'я за дуальною формою здобуття освіти

Кабінет Міністрів України ухвалив постанову щодо старту даного пілотного проекту, який був ініційований МОЗ.

Серед головних цілей проекту:

1. Підготовка висококваліфікованих медичних працівників.
2. Удосконалення освітніх програм у закладах вищої освіти (ЗВО).
3. Збільшення практичної частини підготовки фахівців.
4. Ширше залучення закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) до підготовки медичних кадрів.
5. Збільшення кількості фахівців у реабілітаційних відділеннях.

За словами міністра охорони здоров'я України Віктора Ляшка, спеціаліст, який випускається із закладу медичної освіти, повинен мати не лише якісні теоретичні знання. Тому було прийняте рішення запровадити пілотний проект, в межах якого планується забезпечити потужну практичну підготовку фахівців із реабілітації. Час навчання на робочих місцях становитиме щонайменше 45%. Це є дуальна освіта. На практиці це означає, що студент набуде професійного досвіду на робочому місці ще під час навчання, і пізніше ЗОЗ не доведеться його перенавчати або донавчати. Студент отримає контрольований доступ до роботи із пацієнтом, до того ж матиме мотивацію – заробітну плату. ЗОЗ своєю чергою матимуть можливість впливати на формування змісту освітніх програм.

Таким чином, усе вищезазначене допоможе покрити потребу в асистентах фізичного терапевта та ерготерапевта вже найближчим часом та підвищити якість медичної освіти загалом.

Проект триватиме два роки, а за його підсумками буде ухвалене рішення про масштабування у межах всієї країни. У проекті візьмуть участь чотири ЗВО, що здійснюють підготовку фахівців за спеціальністю 227 «Терапія та реабілітація» (227 «Фізична терапія, ерготерапія»):

- Дніпровський державний медичний університет;
- Сумський державний університет;
- Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського;
- Національний університет фізичного виховання і спорту України.

Крім того, учасниками проекту будуть ЗОЗ, які відповідають критеріям, визначеним постановою, та студенти.

Долучитися до проекту можуть ЗОЗ, які:

- входять до спроможної мережі (окрім ЗОЗ м. Київ);

- уклали договори із Національною службою здоров'я України за пакетом з реабілітаційної допомоги дорослим і дітям у стаціонарних умовах;
- не допускають перевищення реабілітаційної спроможності під час надання послуг за договором(-ми) про медичні послуги;
- уклали угоди з іншими учасниками проекту: ЗВО та студентом (-ми).

Для участі в пілотному проекті студент/студентка має подати заяву про переведення на дуальну форму здобуття освіти, пройти відбір у ЗВО та ЗОЗ, а також підписати тристоронній договір і трудову угоду.

З-поміж студентства долучитися до проекту можуть ті, хто:

- навчаються щонайменше три роки на денній формі навчання;
- проходять підготовку за спеціальністю 227 «Терапія та реабілітація» (227 «Фізична терапія, ерготерапія») у ЗВО, що є учасниками експериментального проекту;
- мають показані успішності за попередній навчальний рік не менш як 80% (для здобувачів ступеня бакалавр і магістрів – третій та перший рік навчання відповідно) або під час вступу на магістерський рівень вищої освіти отримали щонайменше 75% максимальної кількості балів для вступу на спеціальність 227 (для майбутніх магістрів першого року навчання);
- пройшли співбесіду в обраному ЗОЗ.

Кожен студент-учасник проекту здобуватиме освіту за дуальною формою відповідно до навчального плану, погодженого як вишем, так і ЗОЗ. Час практичного навчання на робочих місцях становитиме від 45 до 60%. Інформація про здобуття вищої освіти за дуальною формою в межах реалізації експериментального проекту буде внесена у додаток до диплома.

Важливо наголосити, що студентів, які стануть учасниками експериментального проекту, прийматимуть до ЗОЗ на посаду «асистент фізичного терапевта» та «асистент ерготерапевта». Вони проходитимуть освітню програму (виконуватимуть індивідуальний навчальний план) на робочому місці під керівництвом координатора та наставника.

Щоби підготовка асистентів з реабілітації була якісною, до наставників висунуто додаткові вимоги. Ними зможуть бути лише найкваліфікованіші фахівці з реабілітації із досвідом роботи на посаді фізичного терапевта або ерготерапевта не менш ніж рік.

Виконання індивідуального навчального плану та оцінювання результатів навчання за дуальною формою здобуття вищої освіти здійснюватиме ЗВО спільно із ЗОЗ. Окрім того, вони щороку звітуватимуть МОЗ про результати реалізації експериментального проекту.

За матеріалами moz.gov.ua

Діагностика й лікування пацієнтів із гіперурикемією та високим серцево-судинним ризиком

Гіперурикемія (ГУ) є поширеним станом, що пов'язаний зі значною ймовірністю розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Протягом останніх десятиліть накопичено значну кількість даних, які свідчать про те, що підвищений рівень сечової кислоти (СК) у крові є незалежним фактором ризику серцево-судинних (СС) подій. C. Borghi et al. на основі консенсусу експертів розробили рекомендації щодо діагностики, лікування та профілактики ГУ з урахуванням її зв'язку із ССЗ. Представляємо до вашої уваги адаптований переклад цієї статті, опублікованої в *Cardiology Journal* (2024; 31 (1): 1-14).

Поширеність ГУ

Визначення ГУ може значно варіювати залежно від обраного порогового значення. Традиційний показник СК на рівні $>7,0$ мг/дл (420 мкмоль/л) у чоловіків і $>6,0$ мг/дл (360 мкмоль/л) у жінок дає можливість встановити ГУ у 6,3% загальної популяції (7,3% у чоловіків; 2,8% у жінок). Проте при застосуванні нещодавно встановленого порогового значення СК на рівні 5,6 мг/дл (340 мкмоль/л) для обох статей рівень ГУ зростає до 28,2% (37,3% у чоловіків; 4,7% у жінок) (Maloberti et al., 2021).

У межах китайського епідеміологічного дослідження загальна поширеність ГУ становила 15,1%. Показник був більшим серед чоловіків, курців, осіб із вищим індексом маси тіла (ІМТ), низьким рівнем фізичної активності та наявністю неінфекційних хронічних захворювань. Також частота ГУ була вищою серед осіб, які споживали недостатньо овочів та надмірну кількість червоного м'яса й алкоголю. В логістичному регресійному аналізі молодий вік і достатня фізична активність діяли як захисні чинники проти ГУ, тоді як підвищений ІМТ був фактором ризику. Артеріальна гіпертензія (АГ) та дисліпідемія асоціювалися із підвищеним ризиком ГУ, тоді як цукровий діабет (ЦД) демонстрував негативний зв'язок (Piao et al., 2022).

За результатами Національного дослідження здоров'я та харчування США (NHANES), проведеного із 2007 по 2016 рр., поширеність ГУ становила 20,2% серед чоловіків і 20% серед жінок. Тобто одна із п'яти осіб, незалежно від статі, страждала на ГУ. Крім того, рівні СК, що перевищували 6,0 мг/дл (360 мкмоль/л), були зареєстровані у 32,3% пацієнтів загальної популяції (49,5% чоловіків і 16,4% жінок). Показники поширеності ГУ залишалися незмінними протягом усього періоду спостереження (Chen-Xu et al., 2019).

Поширеність ГУ значно зростає на тлі погіршення функції нирок. ГУ реєструється у 12,2% пацієнтів зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) >90 мл/хв та збільшується до 63,9% у разі ШКФ <15 мл/хв (Kumar et al., 2018).

Дослідники C.W. Tsai et al. (2017) підкреслили поширеність ГУ з-поміж пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН). Вони виявили, що підвищений рівень СК був тісно пов'язаний із виразнішим погіршенням функції нирок і більшою ймовірністю розвитку ниркової недостатності. Серед 739 пацієнтів учасники із початковим рівнем СК ≥ 6 мг/дл (360 мкмоль/л) зазнали більш значного зниження ШКФ порівняно із тими, у кого рівень СК був нижчим за 6 мг/дл (360 мкмоль/л). Після рандомізації хворих розділили на чотири групи залежно від рівнів СК: перша – нижчі ніж 6 мг/дл (360 мкмоль/л), друга – 6–8 (360–480 мкмоль/л), третя – 8–10 (480–600 мкмоль/л) та четверта – вищі ніж 10 мг/дл (≥ 600 мкмоль/л). У всіх трьох групах пацієнтів із ГУ мало місце суттєвіше зниження ШКФ протягом

періоду спостереження. Вищі рівні СК корелювали із виразнішим зниженням ШКФ. При кожному підвищенні рівня СК на 1 мг/дл ризик розвитку ниркової недостатності зростає на 7% (Tsai et al., 2017).

Взаємозв'язок ГУ та ССЗ

Попри різні визначення та обмежені епідеміологічні дані, значення ГУ для ССЗ зростає. На жаль, порогові рівні ГУ та її кореляція із ССЗ досі чітко не визначені. Це ускладнює інтерпретацію даних та спричиняє суперечності в літературі. СК є кінцевим продуктом пуринового обміну. Сироваткова концентрація СК може збільшуватися внаслідок генетичних мутацій, що виникли в популяції мільйони років тому (Vannasch et al., 2008).

Регуляція рівня СК у крові відбувається за участю трьох основних механізмів, що включають утворення СК, ниркову екскрецію та всмоктування її в кишечнику. За нормальних умов організм підтримує рівновагу між утворенням та виведенням СК. Порушення цього балансу призводить до розвитку ГУ (Bobulescu et al., 2012). Рівні СК, що перевищують 7 мг/дл (420 мкмоль/л) у чоловіків і 6 мг/дл (360 мкмоль/л) у жінок, класифікуються як ГУ.

Останні наукові дослідження свідчать про те, що середні рівні СК у сироватці крові постійно зростають у різних популяціях, а наявність ГУ погіршує перебіг супутніх захворювань (Zhu et al., 2011; Chen-Xu et al., 2019). Відзначено, що частота ГУ підвищується з віком. Цей факт більш характерний для чоловіків порівняно з жінками у пременопаузі, що пояснюється впливом естрогену на виведення СК нирками (Zhu et al., 2011). Згідно з наявними даними, частота ГУ варіює від 6% серед здорових осіб до 14% серед хворих на артеріальну АГ та досягає 23% у пацієнтів із гострим (ГКС) і хронічним коронарним синдромом (ХКС) (Centola et al., 2020; Maloberti et al., 2021).

Показники ГУ й ризик ССЗ

У 2018 р. в європейській рекомендації з АГ визначення рівня СК увійшло як один із факторів ризику ССЗ, який слід враховувати для стратифікації ризику в пацієнтів (Williams et al., 2019; Mancía et al., 2024). Було показано, що СК може бути предиктором не лише загальної та пов'язаної із ССЗ смертності, але й інфаркту міокарда (ІМ), інсульту та серцевої недостатності (СН). Незважаючи на численні дослідження, що були присвячені цьому питанню, залишається важливим визначення конкретного рівня СК, за якого він стає фактором ризику ССЗ. Наявне порогове значення ГУ, таке як >6 мг/дл у жінок (360 мкмоль/л) та >7 мг/дл (420 мкмоль/л) у чоловіків, базується на точці насичення СК.

Однак попередні дані вказують на те, що несприятливі СС-ефекти можуть виникати навіть за нижчих рівнів СК (Borghi et al., 2021; Viridis et al., 2020).

На основі консенсусу експертів для пацієнтів із підвищеним ризиком ССЗ був запропонований показник ГУ 5 мг/дл (300 мкмоль/л).

У дослідженні, в якому вивчали рівень СК та індекс маси лівого шлуночка як предиктори СС-смертності, спостерігалися значно нижчий рівень виживання серед осіб із гіпертрофією лівого шлуночка та підвищеним рівнем СК: $>5,6$ мг/дл (340 мкмоль/л) у чоловіків і $>5,1$ мг/дл (300 мкмоль/л) у жінок (Muiesan et al., 2023).

У випробуванні, присвяченому оцінці порогового рівня СК для прогнозування летальності серед осіб із ЦД, рівень СК $\geq 5,6$ мг/дл (340 мкмоль/л) асоціювався із підвищеним ризиком загальної та СС-смерті. Хоча ризик летальних випадків із будь-якої причини підвищувався при СК $\geq 4,7$ мг/дл (280 мкмоль/л), ця різниця не була статистично значущою після врахування всіх можливих факторів впливу (Masulli et al., 2022).

Результати дослідження зв'язку між рівнями СК і частотою летальних випадків в осіб віком >65 років показали, що у цієї вікової категорії хворих концентрація СК виявилася незалежним предиктором загальної та СС-смерті. Порогове значення СК 4,8 мг/дл (285 мкмоль/л) асоціювалося із підвищеним рівнем смертності. У пацієнтів >75 років спостерігалася крива залежності між рівнями СК та смертю, де ризик зростає за дуже високих і низьких рівнів СК (Ungar et al., 2022).

Загальна та серцево-судинна смертність

Багатофакторний регресійний аналіз у дослідженні URRAN продемонстрував незалежний зв'язок між рівнем СК і загальною та асоційованою із ССЗ смертністю. Так, показник СК у сироватці крові 4,7 мг/дл (280 мкмоль/л) корелював із загальною летальністю, тоді як СК 5,6 мг/дл (335 мкмоль/л) – смертю від ССЗ (Viridis et al., 2020).

Крім того, додатковий аналіз URRAN показав, що для всієї досліджуваної популяції рівень СК виявився предиктором як загальної смертності, так і від ССЗ, незалежно від вмісту тригліцеридів (ТГ). Прогнози смерті були достовірними як в осіб із нормальним показником ТГ, так і з гіпертригліцеридемією. Це свідчить про те, що СК може бути важливим предиктором загальної смертності та від ССЗ серед осіб із кардіометаболічним профілем без встановлених ССЗ, незалежно від рівня ТГ (Mengozi et al., 2023).

Кореляція між рівнем СК і різними ССЗ ГУ та СН

У регресійному аналізі рівень СК як стабільний показник виявився значущим предиктором як для гострої, так і для хронічної СН. Зокрема, рівень СК $>5,34$ мг/дл (320 мкмоль/л) був встановлений як прогностичний поріг для всіх

випадків СН, тоді як СК $>4,89$ мг/дл (290 мкмоль/л) – для летальних випадків СН (Muiesan et al., 2021).

ГУ та ІМ

Багатофакторний регресійний аналіз, скоригований з урахуванням різних факторів, як-от вік, АГ, ЦД, ХХН, куріння, вживання алкоголю, ІМТ, гематокрит, холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та застосування діуретиків, виявив незалежний зв'язок між СК та фатальним ІМ у загальній популяції. У жінок ця кореляція виявилася ще виразнішою, тоді як у чоловіків – не була статистично значущою (Casiglia et al., 2020).

ГУ й цереброваскулярні події

За даними багатофакторного регресійного аналізу, мав місце незалежний зв'язок між рівнем СК та цереброваскулярними подіями. Були враховані усі фактори – вік, стать, АГ, ЦД, ХХН, куріння, вживання алкоголю, ІМТ, ЛПНЩ та використання діуретиків. Результати дослідження підтвердили, що СК є чітким індикатором ризику для цереброваскулярних подій, навіть після поправки на різні чинники, включно з АГ. Окрім того, результати показали, що порогове значення $>4,79$ мг/дл (285 мкмоль/л) являє собою надійний прогностичний пороговий показник для цереброваскулярних подій (Tikhonoff et al., 2022).

ГУ та ІХС

На жаль, точні патофізіологічні механізми, що зумовлюють підвищений ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів із більшим вмістом СК, досі невідомі. Було висловлене припущення, що ГУ спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, окисні метаболічні процеси, адгезію та агрегацію тромбоцитів, що призводить до ІХС (Maloberti et al., 2021).

У кількох нових дослідженнях оцінювали потенційний зв'язок між ГУ та ризиком розвитку ІХС. У контрольованому проспективному випробуванні ALL-HEART 5721 пацієнта з ІХС рандомізували на дві групи: для отримання алопуринолу до 600 мг/добу ($n=2853$) та стандартного лікування ($n=2868$). Середній термін спостереження становив 4,8 року.

Науковці вивчали вплив призначеної терапії на СС-наслідки, як-от:

- нефатальні інфаркти;
- інсульти;
- СС-смертність.

Дослідники також мали на меті оцінити економічну ефективність додавання алопуринолу до стандартної терапії, а також чи поліпшував алопуринол якість життя пацієнта, безпеку та переносимість введення алопуринолу особам з ІХС (за винятком тих, хто мав подагру в анамнезі). Основними критеріями включення були вік >60 років та наявність ІХС. Критеріями виключення були подагра в анамнезі, ШКФ <30 мл/хв, СН помірного та тяжкого ступеня, а також клінічно значущі захворювання печінки (Mackenzie et al., 2016).

Отримані результати продемонстрували відсутність різниці в частоті досягнення первинної кінцевої точки, а саме в 11% учасників групи алопуринолу і 11,3% – на стандартному лікуванні.

Продовження на наст. стор.

У пацієнтів із захворюваннями нирок рекомендовано проводити оцінку співвідношення СК до ШКФ. Даний показник може надати уявлення про те, наскільки добре нирки справляються з екскрецією СК. Це може допомогти стежити за функцією нирок і приймати обґрунтовані рішення щодо лікування прогресування патології нирок.

Крок 2: оцінити наявність супутніх захворювань та поточну фармакотерапію, припинити приймати ліки, які впливають на рівень СК

Необхідно визначити та запроваджувати відповідні підходи до лікування у пацієнтів із коморбідними станами та підвищеним рівнем СК. Важливо оцінити й одночасно коригувати фактори ризику підвищення СК та використання ліків, які опосередковано впливають на рівень СК. На рисунку схематично зображені найчастіші стани та захворювання, які можуть підвищувати рівень СК. Їх адекватна корекція може чинити позитивний вплив на рівень СК у сироватці крові (Borghì et al., 2015).

Окрім того, на особливу увагу заслуговують лікарські засоби, які використовують конкретний пацієнт. Важливо провести оцінку потенційних переваг і недоліків приймання кожного препарату та модифікацію лікування, якщо це необхідно. Медикаменти, які потребують особливої уваги під час терапії ГУ, наведені в таблиці.

Обов'язковим моментом для визначення найліпших можливих підходів для точної оцінки, своєчасної діагностики та лікування ГУ є формування міждисциплінарних груп. На додачу, дуже важливо:

- сприяти активному дотриманню хворими встановлених рекомендацій;
- підвищувати обізнаність пацієнтів щодо ГУ та пов'язаних із нею супутніх станів;
- заохочувати пацієнтів до більш ретельного й точного моніторингу.

Крок 3: надати пацієнтам інформацію щодо захворювання, запропонувати шляхи модифікації способу життя, забезпечити дотримання ними тривалого лікування

Найбільш значущі зміни способу життя включають (Matsumura et al., 2015; Richette et al., 2016):

- дотримання збалансованого режиму харчування із контрольованим споживанням пуриновмісних продуктів;
- акцент на гідратації – забезпечення достатнього споживання води;
- зменшення споживання алкоголю, зокрема пива та міцних напоїв;
- підтримання оптимальної ваги за допомогою правильної дієти та фізичних вправ;
- зменшення споживання цукру, зокрема кукурудзяного сиропу із високим вмістом фруктози, та солодкої їжі;
- вибір нежирних джерел білка та помірне їх споживання;
- додавання кави, молочних продуктів, вишні та аскорбінової кислоти до харчування.

Також необхідно розглянути можливість початку приймання алопуринолу по 100–200 мг/добу. Далі дозу слід титрувати до 300–600 мг/добу, щоб досягти цільових показників <6 мг/дл (360 мкмоль/л), за високого СС-ризиком – менш ніж 5 мг/дл (300 мкмоль/л). В окремих випадках варто розглянути доцільність використання максимальної дози 900 мг/добу.

Крок 4: призначити інгібітори ксантиноксидази як препарати вибору для початку лікування, коригувати дозу для досягнення цільового рівня СК у крові

Алопуринол – представник ІКО, рекомендований як основний засіб для УЗТ. Початкова доза становить 100–200 мг/добу для легких випадків, 300–600 мг/добу – середньої тяжкості та 700–900 мг/добу – для тяжких станів. Дозування препарату слід коригувати до досягнення цільового рівня СК. У разі прогресувальної ХХН доцільно розглянути дози до 100 мг/добу або призначити 100 мг через подовжені інтервали, наприклад, через день. Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, рекомендовану дозу алопуринолу 300–400 мг варто призначити відразу ж після діалізу та при цьому

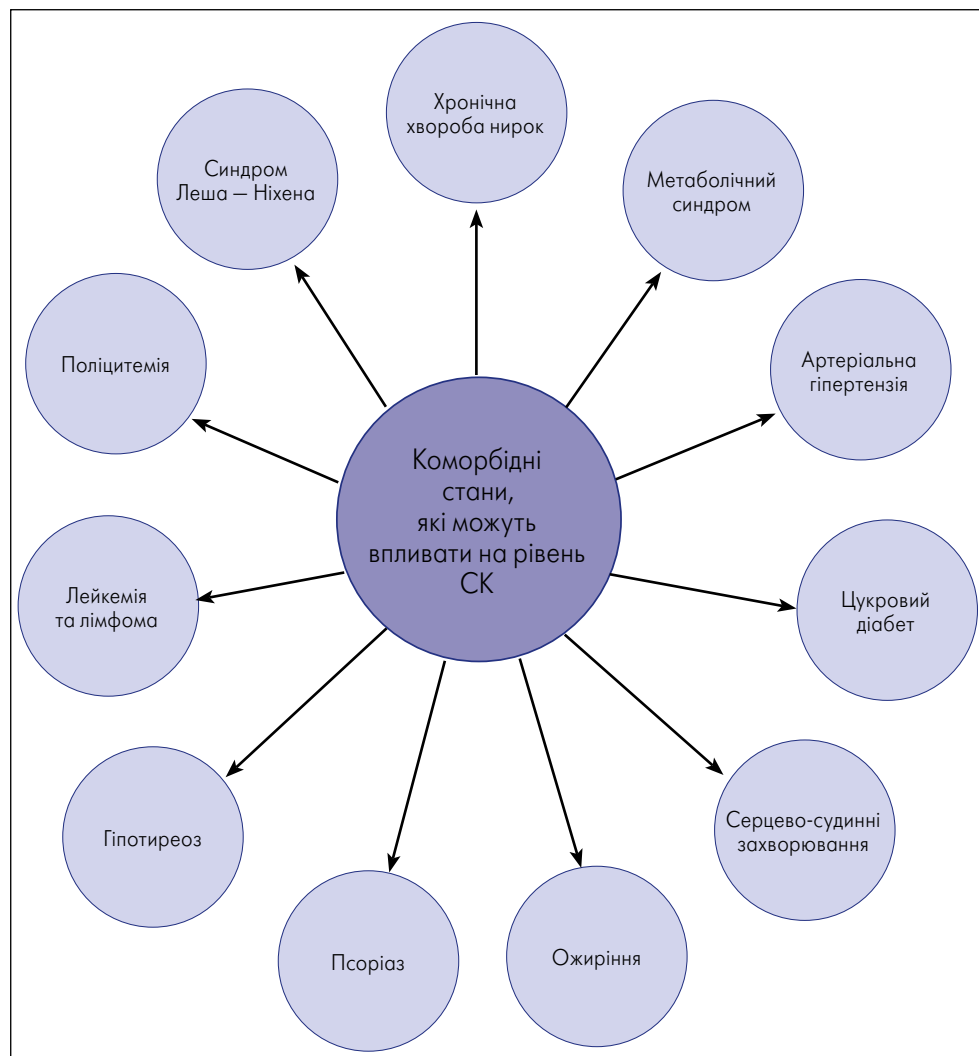


Рисунок. Супутні стани та захворювання, що можуть впливати на рівень СК у крові

Препарат	Група	Потенційний механізм дії
Петльові, тіазидні та тіазидоподібні діуретики	Діуретики	Взаємодія з нирковими транспортерами уратів
Ацетилсаліцилова кислота у низьких дозах	НПЗП	Діє як обмінний субстрат для полегшення реабсорбції уратів
Ніацин (нікотинова кислота)	Вітаміни групи В	Зменшує екскрецію СК із сечею
Циклоспорин	Імунодепресанти	Збільшення проксимальної реабсорбції СК, зниження ШКФ внаслідок вазоконстрикції аферентних артеріол
Такролімус	Імунодепресанти	Невідомо
Леводопа	Протипаркінсонічні засоби	Невідомо
Етамбутол	Протитуберкульозні засоби	Зменшення фракційної екскреції СК
Піразинамід	Протитуберкульозні засоби	Викликає реабсорбцію уратів із боку просвіту в клітині каналців; взаємодіє із транспортером органічних аніонів людини 2 (OAT2) і OAT10
Цитотоксична хіміотерапія	Хіміотерапія	Масивне руйнування пухлинних клітин

утримуватися від додаткових доз в інші дні (Richette et al., 2017).

Крок 5: досягти цільового показника СК, не припиняти лікування та контролювати рівень СК двічі на рік, призначити комбіновану терапію за потреби

Алопуринол

Лише 40% пацієнтів із ГУ успішно досягають цільового рівня СК за допомогою терапії алопуринолом. Якщо цього не відбувається, дозу препарату слід поступово збільшувати під контролем, досягаючи максимуму 900 мг. Однак таке підвищення дози слід проводити обережно, щоб уникнути побічних ефектів у пацієнтів із непереносимістю алопуринолу.

Алопуринол можна замінити на бензбромарон. У випадках прогресувальної ХХН доцільно розглянути можливість застосування комбінованої терапії бензбромароном та алопуринолом, за виключенням пацієнтів із ШКФ <30 мл/хв. Можна розглянути лікування іншим інгібітором ксантиноксидази, наприклад фебуксостатом.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

Точний механізм зниження СК під дією інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) залишається невизначеним, але більшість науковців припускають, що це відбувається через збільшення екскреції СК із сечею. Слід зазначити, що дослідження за участю здорових добровольців, які отримували лузеогліфозин, продемонстрували зниження рівня СК вже після однієї дози. У пацієнтів із ЦД 2-го типу, які застосовували тофогліфозин, сироватковий рівень СК досягав найнижчої точки через чотири тижні, після чого утримувалося плато.

Емпагліфозин та лузеогліфозин чинять найбільший вплив щодо зниження СК у крові серед флосинів. Деякі експерти пов'язують це з їх найвищою селективністю НЗКТГ-2/НЗКТГ-1 (Kochanowska et al., 2023).

Лезинурад

Лезинурад є пероральним селективним інгібітором ниркових транспортерів URAT1 і OAT4. Перешкоджання реабсорбції СК посилює ниркову екскрецію СК, що призводить до зниження рівня СК. Якщо пацієнтам не вдається досягти цільових показників, лезинурад у дозі 200 мг/добу можна поєднувати з ІКО. Така комбінація допомагає досягти терапевтичних цілей, посилює ефективність ІКО (порівняно з монотерапією) і дозволяє уникнути необхідності застосування максимальних доз ІКО.

Слід підкреслити, що використання лезинураду разом з алопуринолом є новим підходом до лікування ГУ серед дорослих, які страждають на подагру. Особливо це стосується випадків, коли не вдається досягти бажаних рівнів СК лише за допомогою лікування алопуринолом (крок 5). Після досягнення стійкого рівня СК дозу УЗТ варто підтримувати та контролювати рівень СК двічі на рік (Deek Perez-Ruiz et al., 2019; Dalbeth et al., 2019).

Питання для подальшого вивчення

Насамперед необхідно переглянути цільовий рівень СК, особливо на тлі нещодавніх даних дослідження URRAN, на основі яких було отримано нові розширені алгоритми для комплексної оцінки загального СС-ризиком (Viridis et al., 2020). Це підкреслює потребу в постійному вдосконаленні підходів до лікування з метою досягнення найліпших результатів для пацієнтів.

Окрім того, наявність ХХН і потенційне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові вельми ускладнюють лікування ГУ. Враховуючи часте співіснування ХХН і ГУ, незамінним є індивідуальний підхід до ведення хворих. Особливу увагу слід приділяти вибору відповідної УЗТ та визначенню оптимальних доз для запобігання негативного впливу на функцію нирок. Систематичний моніторинг рівня креатиніну в крові й функції нирок стає обов'язковим у цьому контексті, оскільки збереження нормальної роботи нирок є пріоритетним.

Попри те, що широко визнано є ефективність УЗТ для полегшення пов'язаних із безсимптомною ГУ симптомів, збільшується кількість доказів, які вказують на позитивний вплив УЗТ на можливі СС-наслідки. Незважаючи на відсутність очевидних клінічних симптомів, не слід недооцінювати потенційні переваги УЗТ для зниження ризику СС-подій.

Висновки

Підводячи підсумок, слід зазначити, що контроль ГУ потребує комплексної переоцінки цілей і методів терапії. Включення останніх показників СС-ризиком, усунення труднощів, асоційованих із ХХН, та визнання потенційних СС-переваг УЗТ вказують на важливість прийняття рішень на підставі доказів у клінічній практиці. Для ефективного лікування ГУ необхідне запровадження мультидисциплінарного підходу з акцентом на навчання пацієнтів, індивідуальних стратегіях терапії та постійному моніторингу.

Підготувала Ірина Климась

Порушення мікробіоти у пацієнтів із серцевою недостатністю

За матеріалами науково-практичної конференції «Актуальні питання невідкладної кардіології» (27-28 червня 2024 року)

Сучасна інформаційно-наукова подія відбулася в Києві у змішаному форматі (офлайн і онлайн) і традиційно була присвячена важливим проблемам кардіології. Під час роботи секції «Діалог експертів» учасники обговорювали актуальні теми, часто на стику кардіології та інших галузей медицини. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповіді професора кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (м. Київ), д.мед.н. Андрія Едуардовича Дорофєєва, підготованої у співавторстві з д.мед.н., старшим науковим співробітником відділу інтенсивної терапії та реанімації ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ) Ярославом Михайловичем Лутаєм. Фахівці розглянули питання порушення мікробіоти у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН).

У своїй доповіді професор А.Е. Дорофєєв відмітив, що синдром підвищеної епітеліальної проникності (СПЕП) – патологічний стан, який характеризується зниженням бар'єрної функції кишківника і транслокацією кишкової мікробіоти у кровоносне русло. СПЕП описано за наявності серцево-судинних патологій (зокрема СН), психічних і неврологічних розладів, як-от шизофренія, депресія, розлади спектра аутизму, хвороба Альцгеймера, хронічних обструктивних захворювань легень тощо (Fukui, 2016).

Роль кишківника в патогенезі СН пояснює так звана кишково-спрямована гіпотеза СН. Згідно з нею, зниження серцевого викиду й підвищений системний застій можуть спричинити ішемію та/або набряк слизової оболонки кишківника, зміну мікробіоти і збільшення проникності слизового бар'єра. Це призводить до посилення бактеріальної транслокації та зростання рівня циркулюючих ендотоксинів, додаткового навантаження на імунну систему та розвитку мікрозапалення, що може бути однією із причин виникнення СН. Оцінка кишкової бар'єрної функції може сприяти кращому розумінню впливу цих змін на перебіг СН та розробці «кишково-спрямованої» терапії (Sandek et al., 2007).

Важливість слизового бар'єра шлунково-кишкового тракту

Структура слизового бар'єра шлунково-кишкового тракту (ШКТ) включає три шари:

1. Преепітеліальний – шар слизу, який містить компоненти хімічного бар'єра (антимікробні пептиди, глікопротеїни, секреторний імуноглобулін ІgА).

2. Епітеліальний – складається із клітин епітелію кишківника, зв'язаних адгезійними контактами і десмосомами.

3. Субепітеліальний – являє собою власне пластинку слизової оболонки, яка містить клітини імунної системи.

Концепція слизового бар'єра нині не розглядається у відриві від змін мікробіоти (Alonso-Cotoner et al., 2021). Перспективним напрямком вивчення змін епітеліальної проникності у пацієнтів зі СПЕП є дослідження міжклітинних щільних контактів. Важливу роль у цьому явищі відіграють кілька сімейств білків, як-от оклюдини, клаудини, зонуліни та дифензини, які можуть виконувати функції відкривання/закривання «шлюзів», через які проникають як перетравлені продукти харчування, так і «агресивні» молекули (прозапальні регулятори) або навіть мікроби (так звана транслокація кишкової мікробіоти).

В організмі пацієнта із СН за наявності СПЕП відбуваються певні процеси із залученням важливих молекул. Передусім це триметиламіноксид (ТМАО), який є токсичним для серцевого м'яза і аномально метаболізується в організмі хворих на тлі дисбіозу. Це також бактеріальні ліпополісахариди, які можуть призводити до синтезу перехресно реагуючих антитіл. Коротколанцюгові жирні кислоти, про які менше відомо кардіологам, являють собою субстрати, які зокрема відповідають за поліпшення життєздатності деяких клітин на тлі енергодефіциту (що безумовно має місце за СН). Жовчні кислоти та уремичні токсини можуть спричинити ураження серцево-судинної системи (Tang et al., 2017).

У контексті ТМАО слід зазначити, що його концентрація та механізм метаболізації можуть бути пов'язані не тільки зі змінами мікробіоти, але також із дієтичними навантаженнями. У нормі попередник ТМАО триметиламін метаболізується печінкою, але за наявності надлишку на тлі порушень слизового бар'єра відбувається його часткова метаболізація кишковою флорою. В результаті ТМАО потрапляє до кровотоку і глибоко впливає як на судини, так і на серцевий м'яз (Zhang et al., 2020).

Збільшення продукції ТМАО в організмі призводить до:

- гіпертрофії міокарда;
- зростання рівня фіброзу;
- ремоделювання шлуночків;
- розвитку СН (прямий ефект).

Окрім того, ТМАО викликає запальні реакції, посилює мітохондріальну дисфункцію. Непрямий ефект ТМАО пов'язаний із порушенням функції нирок. Отже, надлишок ТМАО має надзвичайно високу несприятливу прогностичну цінність при СН і є додатковим фактором ризику. Це свідчить на користь необхідності корекції дисбіозу в пацієнтів із СН (Tang et al., 2014).

Роль синтезу метану

Важливу роль відіграє синтез метану. У практиці охорони здоров'я значна увага приділяється вивченню метан-продукувальної флори, яку переважно складають не бактерії, а анаеробні прокаріоти археї. У пацієнтів із СН частіше спостерігається схильність до закрепів. З одного боку, це може бути пов'язано із базисною терапією СН, з іншого – із тенденцією до ішемізації кишківника, пов'язаною безпосередньо з СН, наслідком якої є порушення перистальтики. Наявність метан-продукувальної флори може призводити до аномальної

метаболізації деяких препаратів, зокрема β-адреноблокаторів.

Метан не лише порушує перистальтику, але й сповільнює транзит хімусу (напіврідкого вмісту шлунка або кишківника, який складається із частково перетравленої їжі), пригнічує та підвищує тонус стінок кишківника. Модифікація співвідношення бродильних та гнильних процесів у кишківнику зі зростанням метан-продукувальних анаеробів може призводити до:

- зменшення декон'югації жовчних кислот;
- підвищення газоутворення за рахунок метану.

У пацієнтів із синдромом подразненого кишківника (СПК) виявлене зниження кількості регуляторних бутират-продукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* на тлі підвищення рівня основного представника метаногенної флори *Methanobrevibacter smithii* (Kim et al., 2012). Підвищений вміст метану в кишківнику може слугувати маркером наявності СПЕП у пацієнтів із СН.

Методи виявлення дисбіозу

Існують методи, за допомогою яких можна виявити мікробіоти у хворих на СН (дисбіоз). Одним із них є неінвазивний водневий дихальний тест на наявність синдрому надмірного бактеріального росту. Згідно із даними досліджень, у пацієнтів із закрепками, які часто супроводжують СН:

4. Синдром надмірного бактеріального росту спостерігався набагато частіше, ніж серед здорових учасників (60 і 5% відповідно).

5. Рівень водню в повітрі при видиху значно перевищував такий у здорових учасників (29,9±2,9 і 16,9±1,5 ppm відповідно).

Згідно з європейськими стандартами, аналіз калу на наявність дисбіозу практично не застосовується. Із цією метою використовують методику полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або секвенування кишкової мікробіоти (останній, на жаль, наразі не застосовують в Україні). Метод ПЛР дозволяє вивчати ентєротипи (сімейства представників мікрофлори) в пацієнтів із СПК,



А.Е. Дорофєєв



Я.М. Лутаєв

що супроводжується закрепками, і визначити особливості, характерні саме для української популяції. Для нашої країни це здебільшого чотири ентєротипи: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria*.

За результатами дослідження професора А.Е. Дорофєєва та співавт. (2023), у пацієнтів із СПК-3 порівняно зі здоровими учасниками знижувався рівень *Bacteroidetes* (p<0,05). Ці зміни поєднувалися зі збільшенням вмісту *Firmicutes* (p<0,05) та *Actinobacteria* і підвищенням в мікробіомі частки представників іншої флори, яка може складатися переважно з *Proteobacteria*. Визначення частки метаногенних представників може слугувати маркером наявності у пацієнтів СПК (рисунок, таблиця).

Одним із базисних маркерів зміни мікробіоти у пацієнтів із СН є значне зменшення різноманіття бактерій (Ye et al., 2018). Подібне ж явище характерне і для захворювань ШКТ: чим агресивніший перебіг, наприклад, неспецифічного виразкового коліту або хвороби Крона, тим бідніший склад мікрофлори.

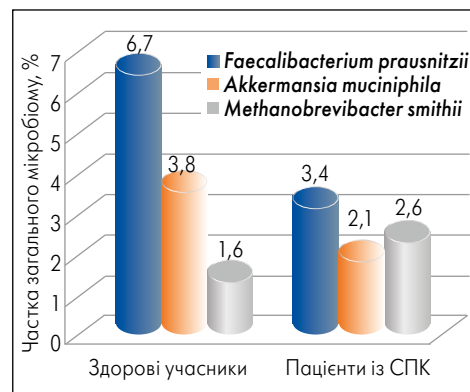


Рисунок. Вміст *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila* та *Methanobrevibacter smithii* в кишківнику здорових осіб і пацієнтів із СПК. Адаптовано за: Дорофєєв і співавт. (2023)

Таблиця. Кількість *Methanobrevibacter smithii* у здорових учасників і пацієнтів із СПК

Група	Вміст <i>Methanobrevibacter smithii</i> (копій/г)
Здорові учасники	1,7±0,3×10 ⁶
Пацієнти із СПК	2,8±0,5×10 ⁸ *

Примітка: * Достовірна різниця (p<0,05) при порівнянні пацієнтів із СПК та здорових учасників. Адаптовано за: Дорофєєв і співавт. (2023)

Переваги комбінації бета-блокаторів та антагоністів кальцію у лікуванні артеріальної гіпертензії

На сьогодні серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності як в Україні зокрема, так і в усьому світі. Артеріальна гіпертензія (АГ) – поширена патологія, що призводить до розвитку інсультів, інфарктів, серцевої недостатності (СН), ураження нирок та багатьох інших проблем зі здоров'ям. Саме тому існує нагальна потреба у систематизації підходів до антигіпертензивної терапії. Останнім часом у світі зростає частота застосування фіксованих комбінацій препаратів, які впливають на різні механізми патогенезу ССЗ. Це дозволяє поліпшити прихильність до лікування і значно зменшити його вартість. Бісопролол та амлодипін – широко використовувані антигіпертензивні засоби, які при поєднанні чинять адитивний вплив, оскільки мають різні та комплементарні механізми зниження артеріального тиску (АТ).

Фіксовані комбінації в терапії АГ – стратегія успіху контролю АТ

АГ нині являє собою глобальну проблему охорони здоров'я. Вдосконалення лікування АГ є однією з найважливіших задач, розв'язання якої дозволить суттєво зменшити кількість втрачених років життя та років життя із поправкою на інвалідність (Pall et al., 2014; Zaman et al., 2023).

Сучасні методи фармакологічного лікування АГ передбачають застосування п'яти основних рівноцінних за ефективністю класів препаратів: β-блокаторів (ББ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) та діуретиків (зокрема тiazидних та тiazидоподібних). Дослідження показують, що монотерапія не забезпечує достатнього контролю АТ у 75% пацієнтів, які потребують застосування комбінації ліків різних класів для досягнення цільового рівня АТ (Zaman et al., 2023). Більшість рекомендацій вказують на необхідність розпочинати лікування АГ саме із комбінації препаратів.

За тривалого лікування АГ важливо забезпечити належний комплаєнс пацієнтів. Режим приймання однієї таблетки є оптимальною стратегією, оскільки спрощує схему терапії та поліпшує прихильність до неї. Отже, для лікування АГ бажано призначити препарат, який являють собою комбінації фіксованих доз (КФД) діючих речовин.

Бісопролол (ББ) та амлодипін (БКК) часто використовують для монотерапії АГ. Ці препарати не лише мають різні механізми дії, але й доповнюють один одного у зниженні АТ, забезпечуючи синергічний ефект, що робить їх ідеальними для комбінованої терапії. Ефективність КФД бісопрололу та амлодипіну в пацієнтів з есенціальною гіпертензією добре відома (Hostalek et al., 2015).

Ефективність БКК амлодипіну щодо поліпшення прогнозу хворих

Пероральному дигідропіридиновою БКК амлодипіну притаманна пролонгована ефективність, зумовлена механізмом інгібування вольтаж-залежних кальцієвих каналів. Зменшення вмісту внутрішньоклітинного кальцію сприяє зниженню скорочувальної здатності непосередованих м'язів судин, наслідком чого є розширення судин. Окрім того, амлодипін асоційований із поліпшенням функції ендотелію судин у пацієнтів з АГ (Ferrari et al., 2019). Схвалений Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) як амлодипіну бесилат у 1987 р., цей препарат став наріжним каменем у лікуванні АГ та пов'язаних із нею станів (Bulsara et al., 2024).

Період напіврозпаду амлодипіну становить від 30 до 50 год, що забезпечує зручність дозування один раз на добу, на відміну від альтернативних засобів коротшої дії. Амлодипін має сильну спорідненість із клітинними

мембранами, модулюючи надходження кальцію шляхом інгібування окремих мембранних кальцієвих каналів. Фармакологічно кальцієві канали класифікуються на різні підтипи: ті, що активуються високою (L- і N-тип) та низькою напругою (T-тип). Традиційні дигідропіридинові БКК, як-то ніфедипін і верапаміл, здебільшого блокують кальцієві канали L-типу. Своєю чергою нові БКК – амлодипін та ефонідипін – блокують канали N- і T-типу відповідно на додачу до каналів L-типу, що значно розширює їх біологічні властивості (Miyashita et al., 2010; Lee et al., 2023). Відомо, що канали L-типу діють як потужні вазодилататори, N-типу – зменшують вивільнення норадреналіну в закінченнях симпатичних нервів, а T-типу – поліпшують мікроциркуляцію в нирках (Ge et al., 2009; Naresh et al., 2011).

У рандомізованих дослідженнях показано, що амлодипін ефективніше знижує систолічний (САТ) і діастолічний АТ (ДАТ) у пацієнтів із легкою або помірною АГ порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (Fares et al., 2016; Ferrari et al., 2019). Також він настільки ж ефективний, як хлорталідон, у зниженні середнього АТ в осіб віком від 50 років (ALLHAT Collaborative Research Group, 2002).

Варіабельність АТ протягом 24 год є значущим і незалежним фактором ризику ССЗ. Різні класи антигіпертензивних препаратів мають суттєві відмінності у впливі на варіабельність АТ упродовж 24 год. При комбінованій терапії схеми, що включали БКК, зокрема амлодипін, знижували варіабельність АТ ефективніше, ніж антигіпертензивні ліки інших класів (Zhang et al., 2011).

Ранкове підвищення АТ пов'язане з ризиком інсульту, який може бути знижений, якщо антигіпертензивні засоби приймати ввечері, а не вранці. Препарати тривалої дії, як-от амлодипін, є ефективними за ранкового підвищення АТ (Shi et al., 2017). Відповідно до рекомендацій, іАПФ, БРА, діуретики, ББ і БКК широко застосовуються у лікуванні АГ та її ускладнень, таких як інсульт і інфаркт міокарда (ІМ) (ESC/ESH, 2023).

На додаток, у численних дослідженнях продемонстровано переваги амлодипіну в межах профілактики інсульту й ІМ. Так, за результатами ASCOT-BPLA, у пацієнтів, які отримували амлодипін, мало місце значне зниження ризику інсульту (відносний ризик [ВР] 0,78; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,67-0,90), загальної частоти серцево-судинних (СС) подій і фібриляції передсердь (ФП) порівняно з тими, хто приймав атенолол. Також амлодипін ефективніше знижував варіабельність АТ порівняно з атенололом. У висновках зазначено, що довгострокові переваги лікування на основі амлодипіну переважно опосередковувалися впливом на систолічний АТ (Dolan et al., 2009).

У рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) В. Dahlöf et al. (2005)

аналізували ефективність схеми терапії на основі амлодипіну порівняно зі схемою на основі атенололу в осіб з АГ. Авторі дійшли думки, що лікування на основі амлодипіну сприяло зниженню частоти фатального інсульту (ВР 0,90).

У випробуванні CAMELOT зниження АТ на 3-5 мм рт. ст. у пацієнтів, які отримували лікування амлодипіном, супроводжувалося відносним зменшенням захворюваності на 31%, хоча початковий АТ був у межах норми (ВР 0,69; 95% ДІ 0,54-0,88) (Nissen et al., 2004).

У дослідженні VALUE пацієнти з АГ, серед яких 46 і 20% мали в анамнезі ІХС та інсульт відповідно, були рандомізовані для лікування БРА (валсартан) або БКК (амлодипін). Середній термін спостереження становив 4,9 року. У хворих, які отримували валсартан, САТ був на 2,2 мм рт. ст. вищим, ніж у тих, хто приймав амлодипін. Окрім того, у пацієнтів на лікуванні БРА спостерігалася значно вища частота інсульту (на 91%) та ІМ (на 15%) порівняно із групою амлодипіну (Julius et al., 2004).

Згідно з рекомендаціями, БКК є першочерговою терапією для пацієнтів з ІХС зі стабільним перебігом окремо або в комбінації з ББ (ESC, 2016; АНА, 2013). У відкритому рандомізованому випробуванні за участю пацієнтів з АГ та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу терапія амлодипіном асоціювалася зі значно більшим зменшенням товщини комплексу інтима-медія порівняно із БРА (Wang et al., 2006).

У проспективному рандомізованому дослідженні амлодипін зменшував кількість госпіталізацій із приводу нестабільної стенокардії на 33% та коронарних реваскуляризацій – на 43%, незалежно від використання ББ, нітратів або гіполіпемічної терапії (Pitt et al., 2000).

У настанові Американської діабетичної асоціації (ADA) 2023 р. БКК зазначені як терапія першої лінії для хворих на ЦД без альбумінурії. Відповідно до рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ССЗ, розроблених на основі даної настанови, у пацієнтів без альбумінурії іАПФ та БРА не забезпечують кращого захисту СС-системи порівняно із БКК і діуретиками (ADA, 2024). Систематичний огляд та метааналіз показали, що ризик інсульту в осіб із ЦД, які отримували амлодипін, був нижчим порівняно із тими, хто отримував діуретики, ББ, α-блокатори, іАПФ або БРА (Jeffers et al., 2015). У проспективному аналізі було продемонстровано, що в пацієнтів із ЦД, які не відповідали належним чином на терапію амлодипіном у дозі 5 мг/добу, підвищення дози до 10 мг/добу сприяло клінічно та статистично значущому зниженню САТ і ДАТ (Jeffers et al., 2014).

Варто зазначити, що зниження АТ є ефективною стратегією профілактики СС-подій в осіб із помірно зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). За наявними даними, пацієнти із нирковою дисфункцією, які отримували амлодипін, через чотири роки мали вищий середній показник ШКФ



М.С. Черська

порівняно із тими, хто приймав хлорталідон (Rahman et al., 2012).

У ретроспективному аналізі хворих, які були включені до випробувань ASCOT і ALLHAT, САТ виявився стабільно нижчим у тих, кому був призначений амлодипін, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (хлорталідон або лізиноприлом) незалежно від рівня ШКФ (Jeffers, Zhou, 2017). Окрім того, у дослідженнях, проведених в умовах реальної клінічної практики, терапія амлодипіном сприяла ефективнішому зниженню АТ при застосуванні нижчих доз (Jadhav et al., 2021). Амлодипін також рекомендований для зниження АТ у пацієнтів на гемодіалізі (Tepel et al., 2008).

Амлодипін не впливає на рівень електролітів, тому має переваги для літніх хворих, адже не потребує додаткового лабораторного моніторингу. У подвійному сліпому РКД із залученням пацієнтів віком від 60 років амлодипін знижував САТ значно ефективніше, ніж нікардипін, особливо у нічний період. Більшість хворих оцінили переносимість амлодипіну як хорошу або відмінну: 89,2% учасників >65 років та 87,2% осіб >75 років (Mounier-Vehier et al., 2002).

У відкритому РКД пацієнтів (28% з яких були віком від 75 років) рандомізували на групи для інтенсивного та стандартного лікування (досягнення цільового САТ ≤120 або ≤140 мм рт. ст.). У групі інтенсивної терапії з використанням амлодипіну спостерігалася менша кількість СС-подій, як-то ІМ, інші гострі коронарні синдроми, інсульт, СН або смерть від СС-причин (SPRINT Research Group, 2015). Ці результати сприяли оновленню рекомендацій для літніх осіб: досягати цільового АТ <130/80 мм рт. ст., якщо терапія переноситься без ускладнень.

Переваги ББ бісопрололу в різних клінічних ситуаціях

Відповідно до рекомендацій, ББ включені до п'яти основних класів антигіпертензивних препаратів (ESC/ESH, 2018). У загальному алгоритмі лікування їх слід призначити за наявності конкретних показань, наприклад СН, стенокардії, ІМ, ФП або молодим жінкам з АГ.

ББ першого та другого покоління, такі як пропранолол, атенолол і метопролол, значно знижують ризик інсульту, СН та СС-подій у пацієнтів з АГ порівняно із плацебо. ББ демонструють майже еквівалентну користь щодо запобігання серйозним СС-подіям порівняно з іншими препаратами для зниження АТ, за винятком менш ефективної профілактики інсульту.

ББ виявляють сприятливий ефект приблизно за 50 клінічних станів, зокрема ССЗ, що пов'язані та не пов'язані з АГ, а також інших судинних захворювань. У дослідженні OPTIMIZE-HF застосування ББ у високих дозах, як-то бісопролол, карведилол, метопролол та атенолол, у пацієнтів із СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка і частотою серцевих скорочень (ЧСС) ≥ 70 уд./хв асоціювалося зі значно нижчим ризиком смерті (Lam et al., 2018). Зокрема, підтверджено переваги бісопрололу за широкого спектра проявів СН і супутніх захворювань, як-от ІХС, ФП, стани після ІМ, неконтрольовані ЦД та АГ, порушення функції нирок (Foch et al., 2022; Chopra et al., 2023).

Підвищення ЧСС у стані спокою (> 80 уд./хв) є поширеним за АГ, відображаючи збільшену симпатичну активність. Прогресувальне зростання ЧСС у спокої супроводжується підвищенням ризику ФП, СН і смерті як у загальній популяції, так і в пацієнтів з АГ. Важливу роль у зменшенні симпатичної активності при СН відіграють селективні ББ, які сприяють зниженню ЧСС, усуваючи серцеве (шлуночкове та передсердне), судинне та реноваскулярне ремоделювання, що спостерігається при СН. Дані щодо користі ББ у зниженні ЧСС на тлі АГ обмежуються ретроспективним аналізом результатів РКД. Попри це очевидно, що в пацієнтів з АГ та підвищеною ЧСС наявний клінічний фенотип, за якого ББ є ефективними (Grassi et al., 2023).

Фіксована комбінація амлодипіну й бісопрололу: підтверджена користь у лікуванні АГ та коморбідностей

Використання лікарських засобів, що включають кілька компонентів, які впливають на різні механізми патогенезу ССЗ, є своєрідним компромісом між високою ефективністю комбінованої терапії і складністю її практичної реалізації (Roas et al., 2014). Застосування фіксованих комбінацій дозволяє зменшити кількість препаратів (таблеток) і значно підвищити прихильність до лікування, що в результаті не тільки підвищує якість життя хворих, але й може позитивно позначитися на прогнозі (Xie et al., 2014).

Згідно з даними літератури, бісопролол та амлодипін при поєднанні демонструють адитивну дію, оскільки мають різні й комплементарні механізми зниження АТ. Комбінацію цих препаратів, що чинить антигіпертензивний і антишемічний ефекти, найчастіше призначають хворим на АГ та ІХС (Wang et al., 2015).

Вперше ефективність і безпеку фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну було доведено S. Mehta et al. 2005 р. Подальший досвід її застосування був отриманий у низці інших досліджень (Shigure et al., 2012; Hostalek et al., 2017). Результати деяких досліджень наведено в таблиці.

Комбіноване лікування має низку переваг перед монотерапією:

- для досягнення терапевтичних цілей можна використовувати менші дози кожного препарату;
- нижчі дози ліків здатні зумовити меншу кількість побічних ефектів, поліпшуючи комплаєнс пацієнта;
- використання декількох препаратів із різними способами дії може бути ефективнішим у лікуванні багатofакторних захворювань, до яких належить АГ.

Дотримання режиму терапії – важливий момент, коли пацієнти мають самостійно приймати декілька ліків. Зі збільшенням кількості окремих препаратів комплаєнс хворих має тенденцію до зниження. Застосування КФД є ефективнішим за поєднання окремих

Тип дослідження	Групи лікування	Підсумкові показники
Проспективне неінтервенційне дослідження (Hostalek et al., 2016)	12 424 пацієнти віком ≥ 18 років з есенціальною гіпертензією, які раніше отримували комбінацію амлодипіну та бісопрололу у вільних дозах до переходу на терапію амлодипіном або бісопрололом	Прихильність (вимірюється кількістю таблеток), зміна АТ, ЧСС
Багатоцентрове рандомізоване порівняльне клінічне дослідження III фази (Gottwald-Hostalek et al., 2016)	200 пацієнтів віком ≥ 18 років з есенціальною гіпертензією після неефективної монотерапії бісопрололом або амлодипіном. Усім хворим було призначено КФД бісопролол + амлодипін по 5/5 мг на початку дослідження. Пацієнти із контрольованим АТ на 6-му тижні продовжували лікування КФД бісопролол + амлодипін по 5/5 мг, тоді як особи із неконтрольованим АТ були рандомізовані для приймання КФД бісопролол + амлодипін по 5/10 або 10/5 мг	Зміна САТ від вихідного рівня на 6, 12 і 18-му тижнях, ДАТ – на 6, 12 і 18-му тижнях, частки пацієнтів із контрольованим АТ, ЧСС від початкового рівня на 6, 12 і 18-му тижнях
Проспективне рандомізоване клінічне дослідження III фази AMCOR (Jedrusik et al., 2023)	367 пацієнтів із неконтрольованим АТ перейшли на лікування 5 мг бісопрололу + 5 мг амлодипіну після неефективної монотерапії 5 мг амлодипіну	Зміна САТ і ДАТ від вихідного рівня через 4 та 8 тижнів, частки пацієнтів із контролем АТ через 4 і 8 тижнів, частоти й тяжкості побічних явищ
Порівняльне дослідження із моделюванням лікуванням COMBIPRESS (Foch et al., 2022)	439 пацієнтів із неконтрольованим АТ після лікування 5 мг амлодипіну	Зміна САТ і ДАТ від вихідного рівня через 8 тижнів

препаратів, оскільки забезпечує приймання усі необхідних діючих речовин в одній зручній комбінації (таблетці).

У дослідженні за участю 740 пацієнтів оцінювали дотримання пацієнтами режиму терапії КФД бісопрололу та амлодипіну (Hostalek et al., 2017). Протягом шести місяців хорошу або відмінну прихильність до лікування було відзначено у 98% випадків. Лише у двох хворих через шість місяців було задокументовано дві побічні реакції, ймовірно, пов'язані з досліджуваним препаратом. Жодна із них не була визнана серйозною, й обидва пацієнти повністю одужали. Загалом КФД бісопрололу та амлодипіну добре переносялися. Такі результати чітко демонструють, що фіксовані форми препаратів забезпечують відмінну прихильність пацієнтів до терапії, тож можуть забезпечити кращий контроль АТ.

У дослідженні за участю 801 пацієнта з АГ 2-ї ст. було продемонстровано, що КФД бісопрололу та амлодипіну в дозуванні 5/5 мг достовірно знижувала як САТ, так і ДАТ (Rana, Patil, 2022). Так, показники АТ знижувалися вже з 1-го тижня лікування, а до 3-4-го тижня досягалися цільові значення. Вихідний рівень САТ становив 171,7 мм рт. ст. та значно знизився – до 152,9; 142,1 і 134,3 мм рт. ст. наприкінці 1, 2 і 4-го тижнів терапії відповідно. Середній ДАТ на початку дослідження дорівнював 103,9 мм рт. ст. та знизився до 93,5; 88 і 83,4 мм рт. ст. наприкінці 1, 2 і 4-го тижнів лікування відповідно. Середня ЧСС на вихідному рівні становила 83,36 уд./хв та знизилася до 74,6 уд./хв наприкінці 4-го тижня терапії.

Відтак було доведено, що щоденне застосування комбінації амлодипіну й бісопрололу в дозі 5/5 мг є ефективним, безпечним і добре переноситься при лікуванні пацієнтів, які страждають на есенціальну гіпертензію 2-ї ст. Отримані дані демонструють переваги призначення КФД бісопрололу/амлодипіну з огляду на відмінну прихильність хворих до терапії та пов'язане із цим поліпшення контролю над раніше підвищеним АТ.

Висновки

Комбінація бісопрололу й амлодипіну є унікальною завдяки синергічному впливу цих лікарських засобів на СС-систему. Основними перевагами та властивостями цієї комбінації є:

1. Комплексний контроль АТ: бісопролол знижує ЧСС і зменшує силу скорочення серця, що сприяє зниженню АТ, своєю чергою амлодипін зумовлює розширення артерій та поліпшує кровотік, що також знижує АТ.

2. Зниження ризику СС-подій: комбінація препаратів дозволяє ефективніше контролювати АТ, що важливо для зменшення ймовірності ІМ, інсульту та інших ССЗ.

3. Поліпшення переносимості лікування та зменшення побічних ефектів: оскільки обидва препарати діють через різні механізми, комбінація дозволяє використовувати нижчі дози кожного з них, що знижує ризик несприятливих явищ, як-от брадикардія (від бісопрололу) та набряки (від амлодипіну).

4. Зручність для пацієнтів: використання комбінованого лікарського засобу поліпшує прихильність пацієнтів

до терапії, оскільки зменшується кількість таблеток, які потрібно приймати щодня.

5. Синергічний ефект: бісопролол і амлодипін доповнюють один одного. Бісопролол зменшує потребу серця в кисні, тоді як амлодипін поліпшує постачання кисню до серця шляхом розширення коронарних судин. Це особливо корисно для пацієнтів з ІХС.

На фармацевтичному ринку України наявна єдина фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну – препарат **Алотендин** (фармацевтичний завод «Егіс»), представлений у трьох різних дозуваннях (бісопролол/амлодипін 5/5, 10/5 і 5/10 мг). Комбінований препарат дозволяє підвищити антигіпертензивну й антиангінальну ефективність за рахунок комплементарного механізму дії двох активних речовин: вазоселективної дії БКК амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного ББ бісопрололу (зменшує серцевий викид).

Алотендин застосовують за таких клінічних умов:

- при АГ як монотерапія або у комбінації з іншими антигіпертензивними засобами;

- у разі хронічної стабільної стенокардії як монотерапія або у комбінації з іншими антиангінальними препаратами;

- як замісна терапія в пацієнтів, у яких АТ та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням амлодипіну й бісопрололу у тих самих дозуваннях.

Таким чином, застосування комбінації бісопрололу та амлодипіну (Алотендин) є ефективною стратегією для лікування АГ та інших ССЗ, що забезпечує оптимальний контроль АТ і поліпшує якість життя пацієнтів.

КОНТРОЛЬ КОМПЛАЄНС

АЛОТЕНДИН

БІСОПРОЛОЛ + АМЛОДИПІН

Показання:

- Артеріальна гіпертензія
- Хронічна стабільна стенокардія

Комбінація амлодипіну/бісопрололу дозволяє підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність за рахунок комплементарного механізму дії двох активних речовин: вазоселективної дії блокатора кальцієвих каналів амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного β -блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид)*

АЛОТЕНДИН (АЛОТЕНДИН®). Склад діючих речовин: амлодипін, бісопролол. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Селективні β -блокатори та інші гіпотензивні засоби. Код АТХ С02 В8. Показання. Артеріальна гіпертензія; хронічна стабільна стенокардія; як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням бісопрололу та амлодипіну у тих самих дозуваннях. Спосіб застосування та дози: 1 таблетка на добу, бажано вранці незалежно від прийому їжі. Максимальна доза – 10 мг амлодипіну та 10 мг бісопрололу на добу. Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, споминення та інші. Категорія відпуску. За рецептом. ДЛ № ІІІ/11659/01/01, ФР ІІІ/11659/01/03, ФІІІ/11659/01/04. *Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39; факс: +38 (044) 496 05 38.

Розувастатин: підтвержені переваги для різних груп пацієнтів

Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) – одна із провідних причин смерті у світі. Важливою стратегією профілактики АССЗ є оптимізація рівня холестерину (ХС) у крові за допомогою зміни способу життя та/або ліпідознижувальної терапії. Необхідність тривалого, а часто пожиттєвого приймання препаратів для зменшення вмісту ХС потребує ретельного дослідження всього комплексу їх ефектів, а також профілю безпеки й ризику медикаментозних взаємодій.

Визначення та епідеміологія

ХС – один із найбільш клінічно значущих ліпідів плазми крові, що утворюється переважно в результаті печінкового синтезу; від 15 до 20% ХС надходить з їжею. Синтез ХС *de novo* відбувається у багато етапів, і лімітуючим ферментом у цьому процесі є 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). ХС циркулює у гідрофобному ядрі сферичних ліпопротеїнових частинок, що складаються також із тригліцеридів (ТГ), фосфоліпідів та аполіпопротеїнів.

За функцією, розміром, щільністю, відносним вмістом ліпідів і визначальним для них аполіпопротеїном розрізняють хіломікрони, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів проміжної щільності, ліпопротеїнів (а) і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Визначення розрахункового показника ХС не-ЛПВЩ (дорівнює загальному ХС мінус ХС ЛПВЩ) дозволяє оцінити всі фракції ліпідів крові, які беруть участь в утворенні атеросклеротичних бляшок в судинах. Це забезпечує точнішу оцінку ризику АССЗ в осіб із високим рівнем ТГ, цукровим діабетом (ЦД), ожирінням чи дуже низьким ХС ЛПНЩ (ESC/EAS, 2019).

Надмірна кількість частинок ХС ЛПНЩ і ЛПДНЩ, особливо після окислення, стимулює в артеріальній стінці синтез молекул адгезії та запальних цитокінів, а також може ініціювати Т-опосередковану імунну відповідь і запалення. При розриві бляшки ймовірно виникнення оклюзивної судинної події, що призводить до інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або ішемії нижніх кінцівок (Lusis, 2000). Основним фактором ризику розвитку АССЗ є концентрація атерогенних ліпопротеїнів, яку найкраще відображає концентрація аполіпопротеїну В або не-ЛПВЩ.

Епідеміологія гіперхолестеринемії та загалом дисліпідемії залежить від регіону, віку, статі й етнічної належності, на неї також впливають генетичні та екологічні фактори (Pirillo et al., 2021). Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2008 р. глобальна поширеність підвищеного загального ХС серед дорослого населення становила 39% (37% для чоловіків і 40% для жінок). Поширеність дисліпідемії серед дітей та підлітків зростає, особливо у розвинених країнах, через збільшення кількості випадків ожиріння, малорухливого способу життя та нездорового харчування (Xia et al., 2023; Parra et al., 2024).

За оцінками, підвищений рівень ХС є причиною 2,6 млн смертей

у світі (4,5% від загальної кількості). У 2017 р. великий вміст ХС не-ЛПВЩ був причиною приблизно 3,9 млн летальних випадків у світі від ішемічної хвороби серця (ІХС) та ішемічного інсульту, що становить третину смертей із цих причин (NCD Risk Factor Collaboration, 2020).

Стратегія терапії гіперхолестеринемії

В усіх сучасних настановах щодо профілактики АССЗ йдеться про необхідність визначення загального серцево-судинного (СС) ризику. Що вищий показник, то інтенсивнішими мають бути профілактичні заходи, зокрема, спрямовані на модифікацію ліпідних факторів.

Особи із документованим АССЗ, ЦД 1-го та 2-го типу, дуже високим рівнем індивідуальних чинників ризику або хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високий та дуже високий рівень СС-ризiku. Ці категорії пацієнтів потребують активної корекції всіх факторів ризику. Для інших хворих може бути використана система SCORE, яка дозволяє врахувати декілька наявних чинників ризику і визначити кумулятивну ймовірність виникнення першої атеросклеротичної події протягом наступних 10 років життя з оцінкою загального СС-ризiku (ESC/EAS, 2019).

На додаток, за допомогою SCORE є нагода оцінити 10-річний ризик фатальних ССЗ на основі різних факторів, як-от вік, стать, куріння, систолічний артеріальний тиск та показник загального ХС. Отриманий результат дозволяє також визначити загальну ймовірність розвитку фатальних і нефатальних СС-подій.

У 2021 р. з'явилися два нових алгоритми, які можуть бути використані для

визначення стратегії втручання з метою зниження ризику АССЗ (доступні за посиланням: www.heartscore.org):

- SCORE2 – модель для оцінки 10-річного ризику виникнення СС-подій в Європі;
- SCORE2-OP – модель для оцінки ризику виникнення СС-подій в осіб похилого віку в чотирьох географічних регіонах.

За результатами оцінки загальний рівень СС-ризiku в пацієнта визначається як дуже високий, високий, помірний або низький.

Стратегія лікування дисліпідемії передбачає корекцію загального СС-ризiku та рівня ХС ЛПНЩ (ESC/EAS, 2019). Вона включає немедикаментозні методи, як-от дієта з низьким вмістом насичених жирів, корекція маси тіла, підвищення фізичної активності, припинення куріння, та медикаментозні, серед яких застосування статинів, езетимібу, інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізін-кексинного типу 9 (PCSK9). Пацієнт має бути обов'язково залучений у прийняття рішень щодо зниження СС-ризiku.

Терапевтичні цілі лікування щодо рівня ХС ЛПНЩ і не-ЛПВЩ наведені в таблиці 1 (ESC/EAS, 2019).

Лікарськими засобами 1-ї лінії в терапії дисліпідемії є статини. Вони знижують синтез ХС у печінці за рахунок конкурентного інгібування ферменту ГМГ-КоА-редуктази.

Серед ефектів статинів варто відзначити (Davignon J., 2004):

1. Основні – зниження рівнів ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ.

2. Додаткові (плейотропні) – стабілізація атеросклеротичної бляшки, протизапальна, антитромботична, антиоксидантна та імунomodulatory дія, здатність до підвищення еластичності артерій та поліпшення ендотеліальної функції.

До плейотропних ефектів статинів відносять такі, що пов'язані з блокадою активності ферменту ГМГ-КоА-редуктази, але не безпосередньо зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ.

Статини ефективні для первинної та вторинної профілактики АССЗ. У метааналізі 26 рандомізованих контрольованих досліджень впливу статинів за участю більш ніж 170 тис. осіб було показано, що зниження на 1 ммоль/л показника ХС ЛПНЩ зменшувало кількість великих

судинних подій (як-то ІМ, смерть від ІХС, будь-який інсульт або коронарна ревазуляризація) приблизно на 22%, великих коронарних подій – на 23%, смерті від ІХС – на 20%, загальною інсульту – на 17% та загальною летальністю – на 10% протягом п'яти років (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, 2010).

Високоінтенсивна терапія статинами у максимально переносимій дозі рекомендована для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ залежно від ступеня СС-ризiku (ESC/EAS, 2019). Якщо при цьому не вдається досягти цільового значення ХС ЛПНЩ, пацієнту доцільно призначити комбінацію статину з інгібітором абсорбції ХС езетимібом. Якщо терапія статинами не переноситься за будь-якого дозування (навіть після повторного приймання), може бути розглянутий езетиміб.

Слід зазначити, що інтенсивність статинотерапії визначається відсотком зниження рівня ХС ЛПНЩ для конкретного статину і дози (табл. 2). Розрахунок проводили за результатами метааналізу даних 26 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із залученням 170 тис. пацієнтів (Cholesterol Treatment Trialists, 2010).

Переваги розувастатину

Одним із найефективніших статинів щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ вже понад 20 років залишається розувастатин (Adams et al., 2014). Переваги препарату зумовлені його фармакологічними і фармакокінетичними властивостями. Розувастатин – це синтетична сполука, що має вищу афінність до активного центру ферменту ГМГ-КоА-редуктази, ніж інші представники даної групи препаратів (Rubba et al., 2009). Гідрофільність розувастатину забезпечує його вищу селективність стосовно гепатоцитів, ніж інших тканин (зокрема м'язової), що потенційно може знижувати частоту побічних реакцій (ПР).

Серед усіх статинів розувастатин має найдовший період напіввиведення (19 год). До того ж це єдиний статин, який метаболізується переважно через ізоформи CYP 2C9 і CYP 2C19 цитохрому P450 із мінімальним залученням ізоформи 3A4, за участю якої метаболізується значна кількість ліків. У результаті в розувастатину відсутні клінічно значущі медикаментозні взаємодії (McKenney, 2005). Фармакокінетичні особливості розувастатину не залежать від віку, статі чи наявності помірно вираженої печінкової недостатності. Препарат можна приймати у будь-який час доби, незалежно від вживання їжі, що сприяє прихильності пацієнта до лікування.

Клінічні переваги розувастатину для різних популяцій пацієнтів були доведені в численних РКД, серед яких:

- STELLAR (порівняння гіполіпідемічної ефективності розувастатину та інших статинів);

Таблиця 1. Терапевтичні цілі лікування щодо рівня ХС ЛПНЩ і не-ЛПВЩ

Рівень ризику	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ	Цільовий рівень ХС не-ЛПВЩ
Дуже високий	<1,4 ммоль/л	<2,2 ммоль/л
Високий	<1,8 ммоль/л	<2,6 ммоль/л
Помірний	<2,6 ммоль/л	<3,4 ммоль/л
Низький	<3,0 ммоль/л	<3,8 ммоль/л

Таблиця 2. Статинотерапія високої, середньої та низької інтенсивності

Статин високої інтенсивності (денна доза, що знижує ХС ЛПНЩ на ≥50%)	Статин середньої інтенсивності (денна доза, що знижує ХС ЛПНЩ на 30-50%)	Статин низької інтенсивності (денна доза, що знижує ХС ЛПНЩ на <30%)
Аторвастатин, 40-80 мг Розувастатин, 20-40 мг	Аторвастатин, 10-20 мг Розувастатин, 5-10 мг Симвастатин, 20-40 мг Пітавастатин, 2-4 мг	Симвастатин, 10 мг Пітавастатин, 1 мг

- JUPITER (ефективність розувастатину в первинній профілактиці АССЗ);
- MERCURY II (порівняльна ефективність розувастатину та інших статинів у досягненні знижених цільових рівнів ХС ЛПНЩ);
- METEOR (ефективність розувастатину в осіб із низьким ризиком ССЗ);
- VOYAGER (порівняльна ефективність розувастатину та інших статинів у зниженні рівня тригліцеридів);
- ASTEROID (здатність розувастатину забезпечувати зворотний розвиток атеросклерозу);
- CORONA (безпека застосування розувастатину в пацієнтів із серцевою недостатністю).

Згідно з результатами дослідження STELLAR, розувастатин у дозі 10-40 мг за шість тижнів лікування знижував рівень ХС ЛПНЩ на 46-55% порівняно з 37-51%, 28-39% і 20-30% при застосуванні аторвастатину (10-80 мг), симвастатину (10-40 мг) та правастатину (10-40 мг) відповідно. Також розувастатин підвищував показник ХС ЛПВЩ на 8-10% (порівняно із 2-6%, 5% і 3-6% відповідно) і знижував вміст ТГ на 20-26% (порівняно із 20-28%, 12-15% і 8-13% відповідно) (Jones et al., 2003). Отримані результати були підтвержені у дослідженні VOYAGER – об'єднаному метааналізі на основі даних 32 258 пацієнтів (Nicholls et al., 2010), а також у великих метааналізах Х. Zhang et al. (2020) і М. Jaam et al. (2023).

Що стосується профілю безпеки, згідно з результатами РКД, частота ПР під час застосування високоінтенсивних статинів є подібною і дозозалежною (Brewer et al., 2003). Проте важливо зауважити, що дослідження у реальному житті демонструють дещо інший результат, а саме нижчий ризик виникнення ПР при застосуванні розувастатину порівняно з аторвастатином, при цьому дозозалежність не завжди має місце (Stein et al., 2020).

У ретроспективному когортному дослідженні порівнювали пацієнтів, які отримували 20-40 мг розувастатину із січня 2009 р. по листопад 2011 р. (n=4165) та 40-80 мг аторвастатину і з травня 2012 р. по червень 2016 р. (n=5852). Між групами аторвастатину та розувастатину було виявлено різницю у загальних ПР (4,59 vs 2,91%; відносний ризик [ВР] 1,61; p<0,05). Також статистично значущі відмінності спостерігалися щодо печінкової токсичності, маркером якої було підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) утричі від верхньої межі норми (ВМН) – 3,99% аторвастатину та 1,39% розувастатину (ВР 2,95; p<0,05). Також статистично значиму різницю було зареєстровано щодо статин-асоційованих міопатій, маркером яких було підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) >10×ВМН (1,14% аторвастатину та 0,5% розувастатину; ВР 2,29; p<0,05).

Порівняння частоти виникнення будь-яких ПР, печінкових (АЛТ >3×ВМН), м'язових порушень (КФК >10×ВМН) і статин-асоційованих м'язових симптомів (САМС), які включали міалгію та/або підвищення рівня КФК, при застосуванні розувастатину й аторвастатину в різних дозах наведено на рисунку 1. Аналіз підгруп не виявив різниці

у показниках ПР між 40 мг аторвастатину та 20 мг розувастатину. Однак у пацієнтів, які отримували 40 мг аторвастатину, мали місце вищі показники АЛТ і САМС порівняно із групою 20 мг розувастатину. Аналогічно, у хворих на лікуванні 80 мг аторвастатину була вища частота виникнення ПР, підвищення рівня АЛТ та САМС порівняно із групою 40 мг розувастатину.

Протиізапальні властивості

Плейотропні ефекти розувастатину заслуговують на особливу увагу, адже можуть забезпечувати комплексну профілактику ССЗ та позитивно впливати на прогноз пацієнта.

Так, важливі переваги розувастатину були підтвержені у клінічному дослідженні JUPITER (Ridker et al., 2009). Приводом до дослідження став той факт, що певна частка ІМ та інсультів трапляються у здорових осіб із середнім або низьким рівнем ХС ЛПНЩ (<3,4 ммоль/л), тобто серед тих, хто формально не має показань для статинотерапії. Отже необхідним є встановлення інших факторів з метою оцінки та мішеней для корекції СС-ризиків. Зокрема, важливим фактором атерогенезу може виступати запалення, а його маркером – високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ), що може незалежно прогнозувати судинні події.

У дослідженні JUPITER було перевірено, чи є статинотерапія ефективною для запобігання першим СС-подіям в осіб, які за рівнем ХС ЛПНЩ не є кандидатами для отримання лікування статинами, але мають підвищений рівень вчСРБ. До участі були залучені 17 802 чоловіків і жінок із 26 країн без встановлених ССЗ, які мали підвищений вміст вчСРБ >2 мг/л та середній або низький ХС ЛПНЩ (<3,4 ммоль/л). Вони були випадковим чином розподілені на дві групи: для отримання розувастатину в дозі 20 мг та плацебо.

Випробування було достроково припинене після середнього періоду спостереження 1,9 року (максимальний становив 5 років) через отримання цілком переконливих даних:

- зниження частоти всіх СС-подій на 44% (p<0,00001);
- зниження частоти ІМ на 54% (p=0,0002);
- зниження частоти інсульту на 48% (p=0,002);
- зменшення потреби в артеріальній ревазуляризації на 46% (p<0,001);
- зниження смертності від усіх причин – на 20% (p=0,02).

У дослідженні JUPITER користь від застосування розувастатину отримали всі попередньо визначені підгрупи учасників, зокрема особи групи низького ризику, жінки, пацієнти з індексом маси тіла <25 кг/м², без метаболічного синдрому, які не курять, не страждають на артеріальну гіпертензію, а також ті, хто за фремінгемською шкалою мають СС-ризик <10%.

Висока ефективність розувастатину спостерігалася у 6375 осіб із підвищеним рівнем вчСРБ, але без інших факторів СС-ризиків. Зокрема, під час дослідження мало місце зниження показника вчСРБ на 37%, що підтверджує протиізапальні властивості розувастатину. В різних підгрупах результати були незмінними і не залежали від віку, статі, вихідного СС-ризиків, а також наявності ЦД або ХХН, що свідчить про переваги розувастатину в усій категорії пацієнтів із дисліпідемією (Koenig et al., 2011; Ridker et al., 2012).

Вплив на ризик тромбоемболій

Плейотропні ефекти розувастатину, зокрема протиізапальний та антикоагулянтний, забезпечують зниження ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), яка включає тромбоемболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен. Тривалий час відкритим залишалося питання, чи мають артеріальний і венозний тромбоз спільні шляхи розвитку, а також чи є лікування, ефективне стосовно одного патологічного процесу, корисним щодо іншого. Пізніше в низці досліджень та метааналізів було достовірно підтверджено, що статини здатні знижувати ризик венозного тромбозу (Agarwal et al., 2020; Kunutsor et al., 2017).

Нещодавно було опубліковано дані метааналізу, що включав не лише

плацебо-контрольовані випробування, але й такі з активними речовинами порівняння. У дослідженнях вивчали, які саме гіполіпідемічні препарати (розглядалися різні статини та фібрати) є ефективнішими щодо зниження ризику ВТЕ (Birdal et al., 2023).

Метааналіз включав 28 РКД, що вгалом охоплювали 137 тис. пацієнтів. Парний метааналіз виявив статистично значуще нижчу частоту ВТЕ при застосуванні статинів, ніж плацебо (0,79 та 0,99% відповідно; ВР 0,87; 0,77-0,98; p=0,022). Проте гіполіпідемічні засоби по-різному впливали на ризик ВТЕ. Зокрема, розувастатин виявився найкращим вибором для зниження ризику ВТЕ порівняно із плацебо (ВР 0,56; 0,42-0,75), аторвастатином (ВР 0,64; 0,44-0,95), правастатином (ВР 0,50; 0,34-0,74), симвастатином (ВР 0,60; 0,42-0,86) і фенофібратом (ВР 0,37; 0,25-0,56).

Отже, зниження ризику ВТЕ на тлі статинотерапії було переважно асоційоване із застосуванням розувастатину. Інші статини продемонстрували вплив на ймовірність ВТЕ, зіставний із таким плацебо. Своєю чергою фенофібрат корелював із підвищенням ризику ВТЕ порівняно із плацебо та статинами. Варто підкреслити наступні отримані висновки: розувастатин порівняно із плацебо знижував ризик ВТЕ приблизно на 45%, а фенофібрат підвищував ризик ВТЕ на 65%.

Профіль користь/ризик

Розувастатин у дозі 10-40 мг знижує рівень ХС ЛПНЩ та забезпечує досягнення цільового показника ХС ЛПНЩ, а також поліпшує низку важливих ліпідних показників, зокрема рівні ХС ЛПВЩ, ТГ, загального ХС, ХС не-ЛПВЩ, аполіпопротеїну В, а також співвідношення атерогенних і неатерогенних ліпопротеїнів. Аналіз у підгрупах підтверджує ефективність 10-40 мг розувастатину в пацієнтів, визначених за віком (≥65 років), статтю (жінки), постменопаузальним статусом, артеріальною гіпертензією, атеросклеротичним захворюванням, ЦД та ожирінням (індекс маси тіла ≥30).

Що стосується потенційного несприятливого впливу статинів на функцію м'язів і печінки, було проаналізовано оцінку користі й ризику лікування статинами, а саме частоту підвищення АЛТ >3×ВМН і КФК >10×ВМН зіставлено з відсотком зниження рівня ХС ЛПНЩ для різних статинів залежно від дози (рис. 2) (Brewer Jr., 2003).

За отриманими даними, рівні КФК або АЛТ зростали із більшим зниженням ХС ЛПНЩ при підвищенні доз аторвастатину і симвастатину. У пацієнтів, які отримували 10-40 мг розувастатину, частота підвищення КФК або АЛТ зі зростанням ліпідознижувального ефекту залишалася низькою, з мінімальними змінами на тлі збільшенні дози. Так, міопатія внаслідок приймання розувастатину в дозі 10-40 мг спостерігалася у ≤0,03% пацієнтів. Ці дані свідчать про дуже сприятливий профіль користь/ризик у всьому діапазоні доз розувастатину (Brewer Jr., 2003).

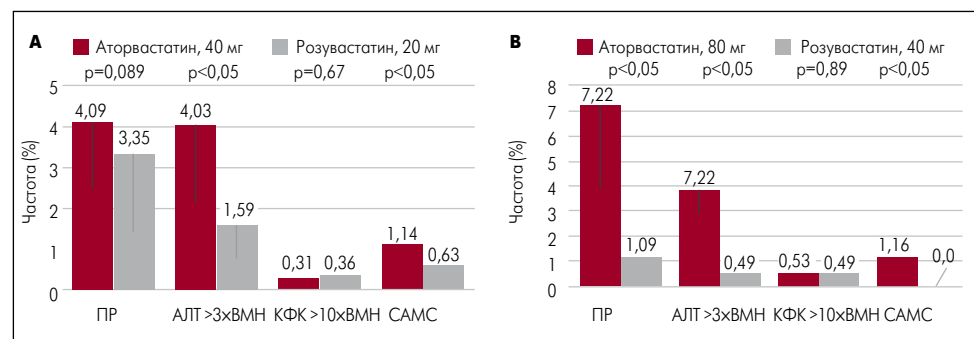


Рис. 1. Частота побічних реакцій, що виникли на тлі застосування аторвастатину і розувастатину в різних дозах

Адаптовано за Stein et al. (2020)

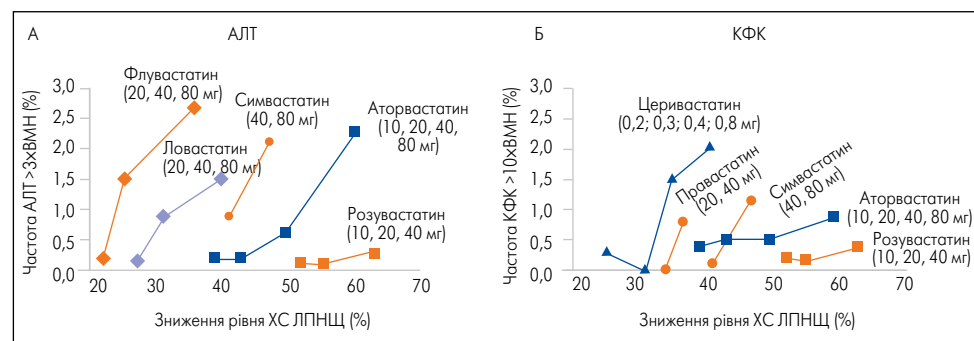


Рис. 2. Сприятливий профіль користі та ризику розувастатину порівняно з іншими статинами відповідно до зниження ХС ЛПНЩ та частоти підвищення АЛТ і КФК

Адаптовано за Brewer Jr. (2003)

Закінчення на наст. стор.

Початок на стор. 34

Порівняльна користь розувастатину та дієтичних добавок

Щорічно у світі продажі дієтичних добавок (ДД) сягають десятків мільярдів доларів, і багато ДД позиціонуються як засоби для зниження рівня ХС та профілактики АССЗ. Але справа в тому, що до реклами ДД не висувуються такі суворі вимоги, як до такої ліків, і вона часто містить недоказові дані. Зокрема, реклама ДД нерідко заявляє, що вони не поступаються статинам за ефективністю, але переважають за безпекою. Як наслідок, пацієнти можуть самостійно замінювати призначені

статици на ДД, що становить серйозну проблему для охорони здоров'я.

Для отримання доказових даних щодо ефективності поширених ДД порівняно зі статинами у низьких дозах було проведено одноцентрове проспективне рандомізоване сліпе клінічне дослідження SPORT (Laffin et al., 2023). Первинною кінцевою точкою виступала відсоткова зміна рівня ХС ЛПНЩ при застосуванні розувастатину в дозі 5 мг/добу порівняно із плацебо та низкою ДД, як-от риба'чий жир, кориця, часник, куркума, рослинні стероли та червоний дріжджовий рис. Вторинні кінцеві точки включали зміну рівня вчСРБ, ХС ЛПВЩ, загального ХС та ТГ у сироватці крові для кожної

досліджуваної групи порівняно з розувастатином.

В учасників (199 осіб віком 40-75 років) рівень ХС ЛПНЩ становив 70-189 мг/дл (1,8-4,9 ммоль/л), вони не мали в анамнезі АССЗ, до початку дослідження не приймали статици або інші ліпідознижувальні препарати, а також жодної з досліджуваних ДД. Для осіб без ЦД в анамнезі 10-річний ризик АССЗ був 5-20%. Пацієнти із ЦД і ризиком <20% могли бути включені у дослідження, якщо були віком 40-50 років (чоловіки) або 50-60 років (жінки).

Згідно із результатами дослідження, розувастатин у низькій дозі забезпечував суттєвіше зниження ХС ЛПНЩ порівняно із плацебо,

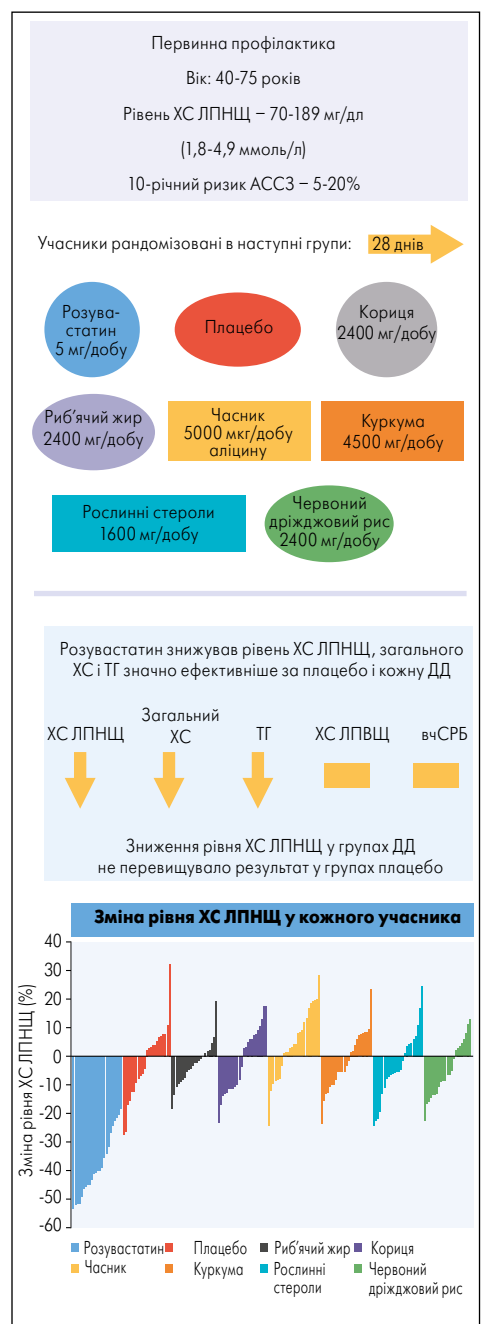


Рисунок. Зміна рівня ХС ЛПНЩ у учасників дослідження SPORT
Адаптовано за Laffin et al. (2023)

риба'чим жиром, корицею, часником, куркумою, рослинними стеролами та червоним дріжджовим рисом (рисунок). Жодна із ДД не продемонструвала достовірного зниження ХС ЛПНЩ. На відміну від плацебо та ДД, на тлі приймання низьких доз розувастатину спостерігалось поліпшення інших ліпідних біомаркерів, а саме загального ХС та ТГ. Небажані явища були мінімальними в усіх групах.

Таким чином, були отримані докази того, що певні ДД, які рекламуються як засоби для зниження ХС, достовірно не зменшують ХС ЛПНЩ порівняно із плацебо і поступаються за ефективністю статинам. Ці дані також демонструють очікуване поліпшення інших ліпідних біомаркерів при застосуванні низьких доз розувастатину, але не виявляють різниці для ДД порівняно із плацебо.

Сьогодні на фармринку України розувастатин доступний у вигляді препарату Розуліп® (фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина) та представлений у найчастіше застосовуваних дозах 10 і 20 мг. Також у цій лінійці препаратів наявний Розуліп® Плюс – комбінація 10 або 20 мг розувастатину із 10 мг езетимібу. Наявність різних доз розувастатину та підсиленої езетимібом гіполіпемічної комбінації надає лікареві можливість обрати оптимальну для кожного пацієнта інтенсивність ліпідознижувальної терапії.

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

РОЗУЛІП®

розувастатин Zn

ПРЯМУЙ ДО ЦІЛІ!



Знижує рівень ХС ЛПНЩ*

Знижує рівень загального ХС*

Знижує рівень тригліцеридів*

Підвищує рівень ХС ЛПВЩ*

ПОКАЗАННЯ:

- ✓ Лікування гіперхолестеринемії
- ✓ Профілактика серцево-судинних порушень*

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїни низької щільності. ХС – холестерин. ТГ – тригліцериди. ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїни високої щільності.

Розуліп®. (ROSULIP®). Склад: діюча речовина: розувастатин. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07.

Спосіб застосування та дози. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та відповіді пацієнта на лікування, керуючись рекомендаціями поточних загальноприйнятих керівництв. Лікарський засіб РОЗУЛІП® можна приймати в будь-який час дня, незалежно від вживання їжі. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнтам з активним захворюванням печінки. Міопатія. Одночасне застосування циклоспорину. Дитячий вік. Жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективних методів контрацепції та інші. Побічні реакції. Головний біль, астенія, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін. Р.П. № UA/11831/01/02, № UA/11831/01/03. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс +38 (044) 496 05 38



Сучасні досягнення в лікуванні ревматоїдного артриту

Ревматоїдний артрит (РА) є одним із найпоширеніших імуніопосередкованих запальних захворювань. Без ефективного лікування у пацієнтів із РА розвиваються значні ураження суглобів із подальшою інвалідністю і втратою працездатності. За останні 25 років відбулися революційні зміни в терапії РА, що сприяло швидшому досягненню ремісії захворювання та кращих довгострокових результатів. Показники поліпшення стану осіб із РА відображають зміну парадигми лікування в бік раннього та агресивного фармакологічного втручання. Представляємо до вашої уваги огляд статті P. Brown et al. «Therapeutic advances in rheumatoid arthritis», опублікованої в журналі *British Medical Journal* (2024; 384: e070856). Матеріал присвячений аналізу сучасних методів лікування РА, зокрема резистентного (від призначення перших ліків до інноваційних методів), досягненням безмедикаментозної стійкої ремісії та можливостям профілактики цієї хвороби в майбутньому.

РА – поширене імуніопосередковане запальне захворювання, яке зазвичай проявляється болем, набряком і скутістю суглобів (Conrad et al., 2023). Ранні симптоми РА вражають кисті та стопи, зокрема п'ясно- та плюснефалангові суглоби. Діагностика цього захворювання ґрунтується на даних клінічної картини, характері ураження суглобів і лабораторних ознаках системного запалення, як-от підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та/або С-реактивного білка (СРБ). Підтверджується діагноз на підставі виявлення автоантитіл (авто-АТ), а саме ревматоїдного фактора (РФ) та/або антитіл до циклічних цитрулінованих пептидів (АЦЦП), але не залежить від їх наявності (табл. 1).

Авто-АТ виявляють у 50-60% пацієнтів з уперше діагностованим РА. Цей показник зростає до 80% в осіб із тривалим/активним захворюванням, потенційно відображаючи зростання ймовірної ремісії за серонегативного (серо-) РА. Діагноз РА встановлюють згідно із класифікаційними критеріями Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR, 2010) та Американського коледжу ревматології (ACR, 2010) (табл. 2) (Aletaha et al., 2010).

Раніше РА призводив до тяжкої інвалідності та передчасної смертності, але за останні 25 років клінічні результати терапії значно поліпшилися. Попередні підходи до лікування в найкращому разі вповільнювали ураження суглобів і розвиток інвалідності. Сучасні стратегії лікування спрямовані на індукцію ремісії, що запобігають uszkodженню суглобової поверхні.

Назва	Особливості
РФ	Уперше описано 1940-х рр. Чутливість та специфічність для визначення діагнозу РА становить близько 60%. Також виникає в осіб похилого віку, за інших імуніопосередкованих та інфекційних захворювань. Зазвичай це пентамерні авто-АТ імуніглобуліну (Ig) M, які зв'язують Fc-частину IgG. Можуть розвиватися в ізоформах IgG та IgA.
АЦЦП	Уперше описано 1990-х рр. Виявляється у 60-80% хворих на РА (чутливість показника). Специфічність >90% за РА (менш специфічні при низьких титрах і в загальній безсимптомній популяції).
Інші авто-АТ	Антикарбамільований протеїн (anti-CarP) та антималярон-діальдегід-ацетальдегідні антитіла (anti-MAA) добре описані й пов'язані з РА. Ці авто-АТ привертають патофізіологічний інтерес, але не мають діагностичної цінності, оскільки їх не перевіряють регулярно.

Примітка: Адаптовано за P. Brown et al. (2024)

Ураження суглобів	Кількість балів
1 великий суглоб	0
2-10 великих суглобів	1
1-3 малі суглоби	2
4-10 малих суглобів	3
>10 суглобів (щонайменше 1 малий суглоб)	5
Серологія	
РФ і АЦЦП негативні	0
РФ або АЦЦП наявні в низькому титрі	2
РФ або АЦЦП наявні у високому титрі	3
Показники гострої фази запалення	
СРБ і ШОЕ в нормі	0
СРБ або ШОЕ підвищені	1
Тривалість симптомів	
<6 тижнів	0
≥6 тижнів	1
Загальна кількість балів за кожною категорією ≥6 балів підтверджує діагноз РА	

Примітки: Ці критерії рекомендовано застосовувати лише за наявності ≥1 болісного суглоба, виявленого під час обстеження пацієнта і без альтернативного клінічного пояснення щодо ураження суглоба. Ураження суглоба(-в) необхідно підтвердити за допомогою візуалізаційних методів, як-от ультразвукове дослідження опорно-рухового апарату, магнітно-резонансна томографія.

Епідеміологія

За наявними даними, РА вражає до 1% дорослого населення (Gabriel et al., 2001). Захворюваність на РА зростає у всьому світі (Shi et al., 2023). Відповідно до показників захворюваності на РА 2023 р., вона зросла із 58/100 тис. людино-років за 2000-2002 рр. до 94/100 тис. людино-років за 2017-2019 рр. (Conrad et al., 2023). Невідомо, чи відображають ці дані справжнє підвищення рівня захворюваності, чи проводяться кращі ідентифікація та статистика РА.

Як відомо, РА чинить значний тягар як на самого пацієнта, так і на суспільство загалом (Morse et al., 2009). Симптоми ураження РА, зниження фізичної активності, швидка втомлюваність значно погіршують якість життя таких хворих. Окрім того, потреба у призначенні рецептурних препаратів підвищує частоту звернень пацієнтів по медичну допомогу (Pope et al., 2020).

Перебіг РА погіршують наявні супутні стани, як-от інтерстиційне захворювання легень, підшкірні ревматоїдні вузлики, перикардит, склерит і рідше – васкуліт. Однак ці симптоми зазвичай пов'язані із серопозитивним (серо+) перебігом і останнім часом виникають не так часто (Bartels et al., 2010). Суттєво збільшують тягар РА такі клінічно значущі супутні стани, як серцево-судинні захворювання, інфекції, депресія та рак (Figus et al., 2021; Meune et al., 2009). Останніми роками смертність серед хворих на РА зменшилася, однак усе ще тримається на високому рівні (Soussi et al., 2023; Holmqvist et al., 2018).

Досягнення в лікуванні РА

До 1990-х рр. діагноз РА передбачав неминуче функціональне зниження із виразною деформацією суглобів. Варіанти лікування РА тоді були обмеженими. Багато пацієнтів довготривало отримували глюкокортикостероїди (ГК) або нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – окремо

чи в комбінації, та мали побічні реакції. Хворобомодифікувальні антиревматичні препарати (ХМАРП), названі так, щоб відобразити їх очевидний ефект уповільнення руйнування суглобів, було розроблено ще в 1970-1980-х рр.

Одними з найперших представників ХМАРП були солі золота та пеніциламін. Нині це звичайні синтетичні ХМАРП (зсХМАРП). Утім, через низьку ефективність і високу токсичність, а також недостатньо вивчений спосіб дії їх використання було обмежено або припинено. Інші зсХМАРП застосовують для лікування пацієнтів із РА, в яких уже діагностоване ушкодження суглобів, що виправдовує передбачуваний ризик їх приймання. На той час ремісія захворювання на РА була рідкісним явищем.

Власне, дві паралельні події останніх десятиліть лягли в основу прогресу в лікуванні РА. По-перше, це розширений арсенал цільових методів терапії РА, якому сприяло поглиблення знань про патофізіологію самого захворювання в поєднанні з біотехнологічними розробками. По-друге, завдяки ранньому та ефективному контролю запалення досягали поліпшення результатів втручання. Це визначило цілі, за якими можна титрувати лікування (the treat-to-target strategy).

Рациональні мішені терапії та розробка ліків

Патогенез РА є досить багатограним. Етіологію захворювання не встановлено. У його розвитку має значення вплив навколишніх чинників і спадковості, що реалізується на рівні імунної системи. Ризик виникнення РА становлять генетичні чинники, як-от варіації локусів – лейкоцитарний антиген людини, вплив навколишнього (куріння) і внутрішнього середовища – мікробіом (Smolen et al., 2018).

Найвразніший вплив ці чинники мають на розвиток серо+ РА. Їх поєднання діє як неоантиген, призводячи до подальшого вироблення авто-АТ у відповідь, що можуть спричинити розвиток артриту (Alivernini et al., 2022). Важливу роль у цих процесах відіграють цитокіни (McInnes et al., 2007). Разом із клітинними компонентами імунної системи вони стали мішенями лікування РА (рис. 1).

Ще наприкінці 1980-х рр. у синовіальній оболонці суглобів у хворих на РА вперше було виявлено такі прозапальні медіатори, як фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкін 1 (ІЛ-1) та інтерлейкін 6 (ІЛ-6) (Buchan et al., 1988). Також наприкінці 1990-х рр. успішно завершилася третя фаза клінічного дослідження ефективності інфліксимабу в комбінації з метотрексатом (MTX) у пацієнтів із РА. Власне, інфліксимаб, який є рекомбінантним моноклональним антитілом проти ФНП, став першим біологічним ХМАРП (бХМАРП) для лікування РА (Maini et al., 1999).

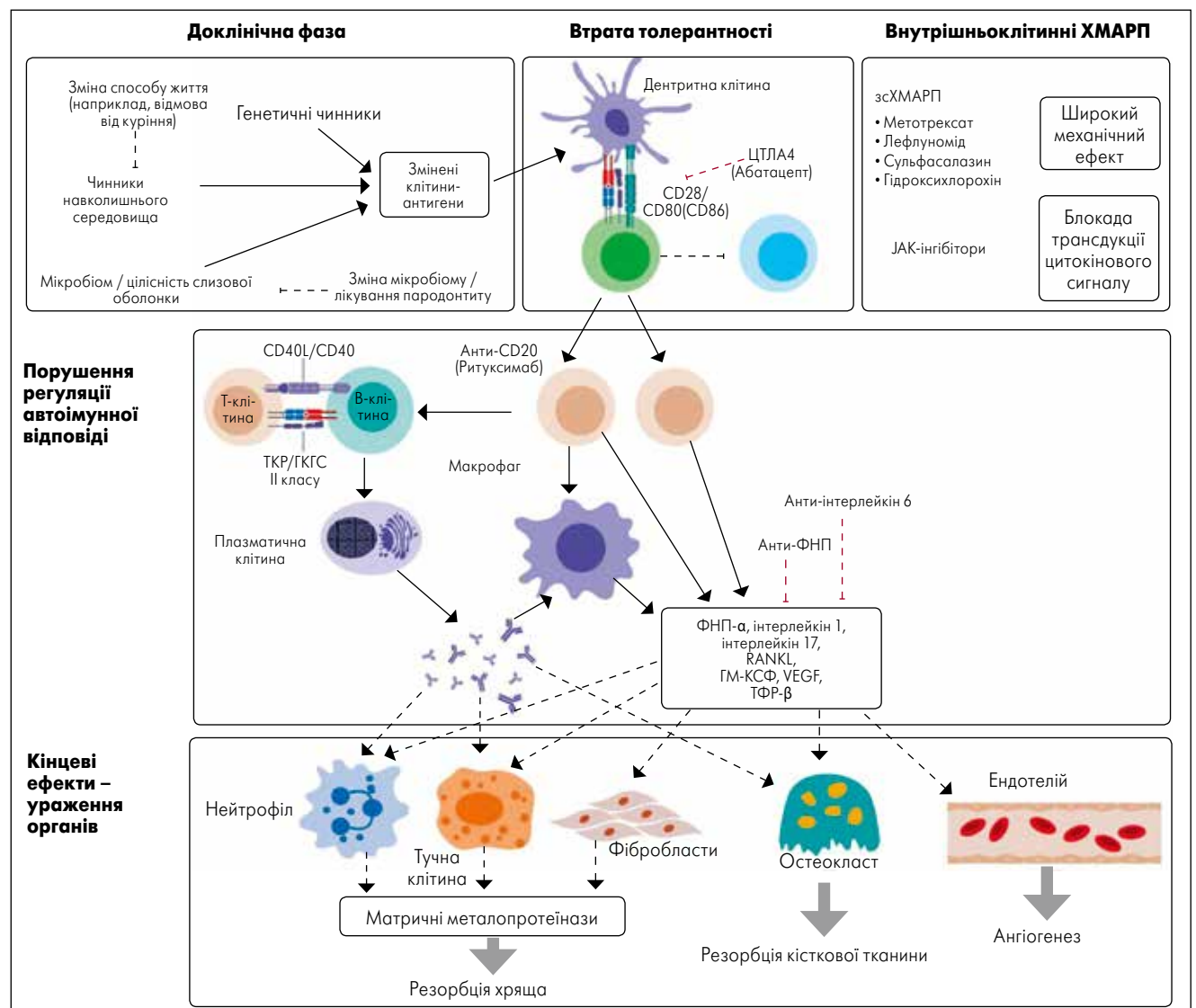


Рис. 1. Патофізіологічна схема РА та раціональний підбір препаратів

Примітки: ЦТЛА4 – цитотоксичний Т-лімфоцитний антиген 4, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор, ІЛ-1 – інтерлейкін 1; RANKL – активатор ліганду рецептора ядерного фактора каппа-β; ТКР/ГКГС – Т-клітинний рецептор / головний комплекс гістосумісності; ТФР-β – трансформувальний фактор росту бета; Th – Т-клітинні хелпери; ФНП-α – фактор некрозу пухлини альфа; Трег – регуляторна Т-клітина; VEGF – ендотеліальний фактор росту судин. Адаптовано за P. Brown et al. (2024)

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Технологію рекомбінантної ДНК було аналогічно використано для розроблення злітої молекули людського IgG1 та рецептора ФНП в альтернативному, але так само успішному підході. Приклад блокади ФНП сприяв розробленню інших класів бХМАРП. Так, представником антагоністів рецептора ІЛ-1 є препарат анакінра. Хоча зараз його рідко застосовують для лікування РА через низьку економічну ефективність порівняно з альтернативними препаратами (NICE, 2018).

Важливе місце в лікуванні РА (як хвороби адаптивної імунної дисрегуляції) посіли ритуксимаб та абатацепт. Ритуксимаб містить химерні моноклональні антитіла миша/людина проти CD20, які виснажують В-клітини. Нині ритуксимаб переважно використовують у пацієнтів, які мали неадекватну відповідь на інгібітор ФНП. Абатацепт містить злитий білок людського цитотоксичного Т-лімфоцитарного антигену 4 (ЦТЛА4)-IgG1F. На відміну від CD28, абатацепт, зв'язуючи CD80/86, блокує ко-стимуляцію для послаблення активації Т-клітин. Після закінчення терміну дії «новаторських» патентів на бХМАРП легальне виробництво так званих «біосимілярів» позитивно позначилося на ціні. Якість, ефективність, безпеку та імуногенність цих продуктів контролюють відповідні регуляторні органи, з обов'язковою доказовою еквівалентністю інноваційним продуктам (Dörner et al., 2016).

Перший біологічний аналог інфліксимабу було представлено на фармринку 2013 р. після схвалення Європейським агентством із лікарських засобів (ЕМА), після чого розроблено десятки біосимілярів.

Препарати бХМАРП – це білки великих розмірів, які потребують парентерального введення. Багато з них виявляють імуногенність, що зумовлює утворення нейтралізуючих антитіл, зниження сироваткової концентрації препарату, що своє чергою призводить до втрати клінічної відповіді (Vodjo et al., 2020; Jani et al., 2017). Вивчення механізмів передачі сигналів цитокинами сприяло розробленню малих молекул-інгібіторів внутрішньоклітинних компонентів, які на імунних клітинах розташовані нижче за рецептори цитокинів та називаються янус-кіназами (JAK).

Сімейство JAK охоплює чотирьох представників: JAK1, JAK2, JAK3 і Tyk2 (тирозинкіназа-2). Їх гомодимерна або гетеродимерна комбінація завдяки фосфорилуванню сигнальної трансдукції та активації транскрипції (STAT) мономерів сприяє внутрішньоклітинній передачі сигналу. Подальша димеризація STAT, ядерна транслокація та зв'язування ДНК модулюють експресію генів (Rawlings et al., 2004). Діапазон можливих пар сімейства JAK та їх асоціацій STAT визначає комбінацію цитокинів, які блокуються інгібуванням будь-якого окремого JAK (Tanaka et al., 2022).

Нещодавно був ліцензований новий клас таргетних синтетичних ХМАРП (тсХМАРП), який представляють інгібітори JAK. Першим 2012 р. отримав схвалення Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) препарат тофацитиніб, а за ним – баріцитиніб, філготиніб і упадацитиніб. Передбачається, що їх різна

відносна специфічність для членів сімейства JAK визначає імуномодулювальний профіль, тобто ступінь, до якого вони інгібують різні комбінації цитокинів (рис. 2).

Стратегія лікування до цілі на ранніх стадіях захворювання

З метою кількісного оцінювання запалення в разі РА на початку 1990-х рр. було розроблено та введено спеціальний калькулятор для оцінювання активності захворювання (DAS) (van der Heijde et al., 1992). Показник DAS передбачає кількість болісних і припухлих серед 44 периферичних суглобів, ШОЕ або СРБ і загальну оцінку активності захворювання пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). На підставі підрахунку даних DAS було висунуто припущення, що на ранній стадії РА може існувати вікно лікувальних можливостей. Швидке пригнічення DAS застосуванням зсХМАРП у межах цього вікна асоціюється зі знизенням рівнем ураження суглобів, підтвердженим рентгенологічно. Підтримка такої стратегії активно розвивалася протягом наступного десятиліття, зокрема після кількох знакових досліджень щодо суворого контролю за РА (TICORA, 2004) (Lard et al., 2001; Grigor et al., 2004).

Дані цього дослідження засвідчили, що поступове підвищення дози зсХМАРП за середніх та високих показників DAS, зафіксованих під час щомісячного оцінювання, сприяло значному поліпшенню результатів лікування протягом 18 місяців порівняно зі стандартною терапією.

Відтоді дані численних досліджень підтвердили обґрунтованість стратегії лікування до цілі для поліпшення результатів у пацієнтів із РА, використовуючи оцінки контролю активності захворювання за показником DAS або його скороченої форми DAS28 (оцінка 28 периферичних суглобів) (Schoels et al., 2010).

Підхід «лікування до цілі» став орієнтиром для узгодження рекомендацій щодо ведення осіб із РА (Smolen et al., 2016). Він укорінився у клінічній практиці та активно застосовується для лікування пацієнтів із РА, зокрема доклінічного. Такий підхід передбачає вибір послідовності застосування ХМАРП і необхідність додаткового призначення ГК для досягнення тривалої клінічної ремісії у хворих на РА.

Сучасні методи лікування Глюкокортикоїди

Як відомо, ГК переважно діють на геномному рівні, легко проходячи через клітинні мембрани, а перш ніж переміститися до ядра, зв'язують цитозольні ГК-рецептори, наявні майже в усіх тканинах. Для досягнення контролю над симптомами на ранніх стадіях РА ГК застосовують як допоміжний засіб у пероральній (п/о) формі або внутрішньом'язові (в/м) ін'єкції на тлі застосування ХМАРП.

Дані нещодавніх досліджень низьких доз ГК при РА (GLORIA) у пацієнтів віком ≥65 років продемонстрували, що застосування протягом двох років низьких доз преднізолону (5 мг/добу) перевершувало ефект плацебо для контролю захворювання.

Отримані результати свідчать про переваги тривалого застосування ГК. Однак цей висновок був спростований підвищенням ризиком інфікування (Boers et al., 2022; Burmester et al., 2020). Широкий спектр і потенційна серйозність

побічних ефектів ГК (як-то інфекції, остеопороз, катаракта, цукровий діабет тощо) потребують зваженого їх призначення за будь-якої тривалості лікування (Strehl et al., 2016).

Клас зсХМАРП

Попри досягнення в галузі біотехнології та розширення доступних методів терапії, зсХМАРП лишаються препаратами першої лінії лікування РА (табл. 3). Дані клінічних досліджень і спостережень підтвердили, що МТХ, який є препаратом вибору за раннього РА, має швидкий початок дії, кращу відповідь на лікування, а також порівнянну, якщо не вищу, ефективність, ніж інші зсХМАРП (Emery et al., 2000). Разом із коротким курсом преднізолону монотерапія МТХ може сприяти ранній і стійкій ремісії майже у 40% пацієнтів з уперше діагностованим РА (Hetland et al., 2020). Інші зсХМАРП, як-от сульфасалазин, лефлуномід та гідроксихлорохін (ГХХ), найчастіше застосовують у разі протипоказань до МТХ чи поганої переносимості, або в комбінації з МТХ (Osiri et al., 2003; Suarez-Almazor et al., 2000). Монотерапія ГХХ є варіантом для пацієнтів із легким або паліндромним захворюванням (Fraenkel et al., 2021; Smolen et al., 2023).

Серйозні побічні ефекти, що можуть призвести до госпіталізації або смерті, є рідкісними при застосуванні МТХ та інших зсХМАРП. Хоча багато хворих повідомляють про менш значущі небажані реакції (Sherbini et al., 2022; Solomon et al., 2020). Шлунково-кишкова непереносимість, зокрема нудота або дискомфорт у животі, виникали майже у 40% пацієнтів із РА, які отримували МТХ. Усі вони потребували постійного моніторингу цитопенії та рівня печінкових ферментів (Sherbini et al., 2022).

Приймання МТХ із фолієвою кислотою допомагало знизити ризик побічних ефектів без шкоди для клінічної відповіді (Ortiz et al., 1998). Втім, близько третини пацієнтів із РА припинили приймання МТХ упродовж року після початку лікування з різних причин (Westerlind et al., 2021). Більшості хворих МТХ призначають перорально, досягаючи щотижневої дози 15–25 мг. Але якщо адекватної клінічної відповіді не отримано або є шлунково-кишкова непереносимість, рекомендовано розглянути підшкірне введення МТХ перед підвищенням дозування або зміною лікування.

Класи бХМАРП та тсХМАРП

Попри низьку вдосконалених терапевтичних варіантів із погляду молекулярної структури, біологічної мішені та складу, у більшості контрольованих плацебо дослідженнях продемонстровано однакову ефективність різних класів бХМАРП та тсХМАРП. Це стосується й окремих представників кожного класу (табл. 4).

Об'єднані дані пацієнтів із недостатньою реакцією на МТХ, які розпочинали лікування з комбінації біологічних препаратів із МТХ, підтвердили відповідь на терапію у 38% осіб, а рівень ремісії – у 18% (Singh et al., 2016). Зважаючи на те, що в більшості досліджень не виконували прямого порівняння різних методів лікування бХМАРП та тсХМАРП, дані мережевого метааналізу не підтвердили жодних істотних відмінностей щодо їх ефективності (Hazlewood et al., 2016; Singh et al., 2017). Результати нещодавнього обсерваційного дослідження об'єднаних даних національного реєстру не виявили різниці щодо їх впливу, зокрема щодо рівня досягнення ремісії або тривалості лікування (Lauper et al., 2022).

Як зазначають дослідники, перехід між формами одного препарату (із внутрішньовенного на підшкірне введення тоцилізумабу або абатацепту) не призвів до значної втрати клінічної ефективності (Darloy et al., 2019; Schiff et al., 2013).

У багатьох дослідженнях виявлено кращі клінічні результати в осіб, які отримували більшість бХМАРП і тсХМАРП у комбінації з МТХ (навіть у тих, для кого застосування МТХ було недостатньо ефективним) (Tarp et al., 2019).

Деякі бХМАРП (інфліксимаб, голіумаб, абатацепт і ритуксимаб) мають регулятивний дозвіл лише на використання в комбінації з МТХ. Біологічно МТХ може зменшувати імуногенність, яка спостерігається за деяких видів лікування бХМАРП (Burmester et al., 2015). Дані низьких досліджень продемонстрували, що пацієнти із результатом серо+ при визначенні АЦЦП антитіл краще реагували на ритуксимаб, ніж із серо–, хоча така користь була помірною (Isaacs et al., 2013).

Безпека застосування бХМАРП

При порівнянні ефективності лікування пацієнтів із РА необхідно також брати до уваги безпеку застосування окремих методів. Як зазначають дослідники, більшість пацієнтів із РА добре переносила таргетне лікування і не мала серйозних побічних ефектів (Sergiano et al., 2023). У разі застосування бХМАРП найчастіше виникали реакції в місці ін'єкції або інфузії, але це не було причиною для припинення терапії.

Особливо небезпечні інфекції

Одним із найважливіших серйозних побічних явищ при застосуванні всіх препаратів є інфекція. За результатами аналізу даних щодо анти-ФНП, частота серйозних інфекцій, що призводила до госпіталізації чи смерті, становила 4–5 осіб на 100 років лікування (Rutherford et al., 2018; Galloway et al., 2011).

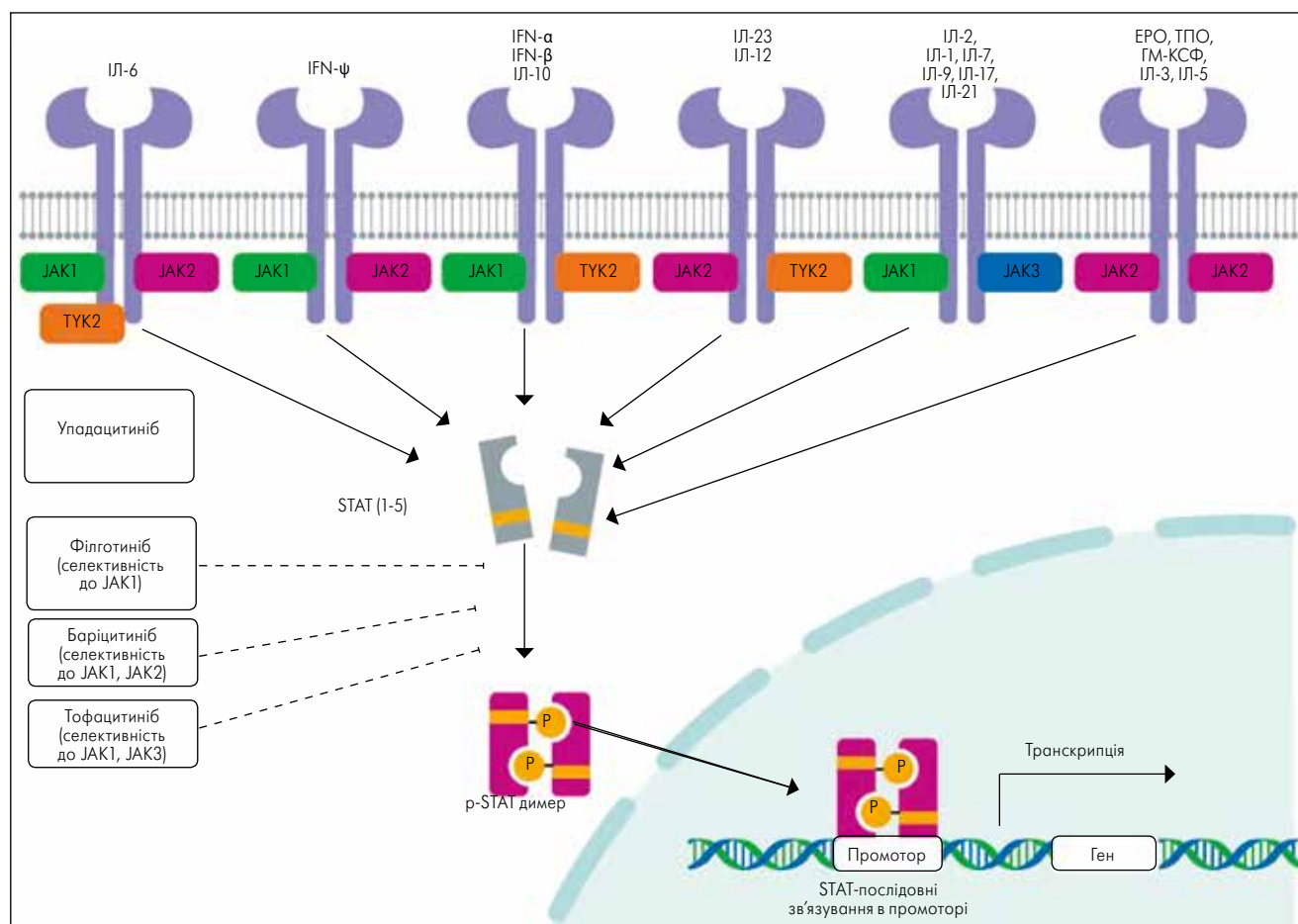


Рис. 2. Передача сигналів цитокинів через сигнальний шлях JAK/STAT

Примітки: EPO – еритропоєтин; IFN – інтерферон ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор; p-STAT – фосфорильований перетворювач сигналу та активатор транскрипції; ТПО – тромбопоєтин; ТУК – тирозинкіназа. Адаптовано за Р. Brown et al. (2024)

На підставі метааналізу об'єднаних даних встановлено, що загальний підвищений ризик інфікування був на рівні 1,48 (95% довірчий інтервал [ДІ] 1,18-1,85) для анти-ФНП порівняно зі зХМАРП (de La Forest et al., 2017). Відповідно до висновків окремих досліджень, цей ризик може змінюватися із часом, зокрема, бути найвищим протягом перших шести місяців лікування та надалі значно знижуватися. Ризик інфікування також тісно пов'язаний з індивідуальними чинниками пацієнта, як-от більші дози одночасного застосування ГК, вища активність захворювання, супутні патології (Strangfeld 2011; Zink et al., 2014).

За метааналізом мережних даних рандомізованих клінічних досліджень, анти-TNF цертолізумаб пегол може зумовлювати підвищений рівень інфікування, ніж інші бХМАРП. Але в цьому аналізі не брали до уваги відмінності щодо ризику інфікування хворих у різних випробуваннях (Singh et al., 2011). Дані спостережливих досліджень, які могли б скоригувати ці відмінності за допомогою альтернативних статистичних підходів, не підтвердили такий висновок (Rutherford et al., 2018).

Вважається, що частота розвитку небезпечних інфекцій однакова для різних класів бХМАРП. Моноклональні антагоністи рецепторів ІЛ-1 значно пригнічують реакції гострої фази, що ускладнює ідентифікацію інфекції та потребує підвищеної уваги клініциста під час огляду пацієнта. Дані деяких обсерваційних досліджень свідчать про вищий ризик інфікування при застосуванні тоцилізумабу, ніж інших бХМАРП. Така інтерпретація є складною, зважаючи на те, що тоцилізумаб представлено на ринку після анти-ФНП-агентів (Lauper et al., 2023).

У разі застосування ритуксимабу повторні курси введення можуть підвищити ризик інфікування із часом через виснаження IgG та IgM (Keystone et al., 2007). Завдяки В-клітинному механізму дії було продемонстровано, що ритуксимаб послаблює відповідь на вакцинацію. Така реакція була особливо очевидною під час пандемії COVID-19, коли ритуксимаб продемонстрував абляцію плечової реакції на вакцинацію проти SARS-CoV-2 і підвищив рівень смертності від інфекції SARS-CoV-2 порівняно з іншими ХМАРП (Tarp et al., 2019; Sparks et al., 2021). Більшість особливо небезпечних інфекцій у хворих, які отримували бХМАРП, була спричинена звичайними бактеріальними та вірусними збудниками. Опортуністичні інфекції рідкісні, вони трапляються із частотою не вищою, ніж у реципієнтів зХМАРП, хоча пильність щодо конкретних патогенів виправдана (Rutherford et al., 2018). Відомо, що використання моноклональних антитіл проти ФНП спричиняє утворення гранул'ом і реактивацію латентного туберкульозу у хворих, які їх отримують (Souto et al., 2014; Arkema et al., 2015).

Ретельне обстеження перед лікуванням значно знижує рівень захворюваності на туберкульоз (Rutherford et al., 2018). Невідомо, чи підвищується ризик реактивації туберкульозу

аналогічно з іншими класами бХМАРП та тсХМАРП. Зважаючи на часту реактивацію інфекції вірусу гепатиту В, усім хворим рекомендовано виконувати відповідний скринінг перед початком лікування бХМАРП (Fragoulis et al., 2023).

Злоякісні новоутворення

РА пов'язаний із невеликим, але значущим підвищенням ризику розвитку раку. За даними метааналізу виявлено об'єднане стандартизоване співвідношення захворюваності 1,09 (95% ДІ 1,06-1,13) порівняно із загальною популяцією. Цей ризик не був постійним для всіх видів раку. Як зазначають дослідники, він був підвищений для раку легень (зведений стандартизований коефіцієнт захворюваності – 1,64; 95% ДІ 1,51-1,79) та частково асоційований зі спільним чинником ризику куріння сигарет і лімфоми (2,26; 95% ДІ 1,82-2,81) (Vaka et al., 2009). Зокрема, зведений стандартизований коефіцієнт захворюваності на рак товстої кишки знизився (0,78; 95% ДІ 0,71-0,86), що часто вважається пов'язаним зі звичайним використанням НПЗП при РА (Simon et al., 2015). Підвищений ризик лімфоми у пацієнтів із РА спостерігався ще до широкого застосування ХМАРП і був пов'язаний із хронічним запаленням (Baecklund et al., 2006). Однак залишається відкритим питання щодо того, чи можуть бХМАРП чинити вплив на ризик розвитку добро- та злоякісних новоутворень через імуносупресію.

Наразі жодне дослідження анти-ФНП не підтвердило підвищеного ризику злоякісних новоутворень на тлі лікування зсХМАРП упродовж коротко- та середньострокового застосування (de La Forest et al., 2017; Liu et al., 2021). Більшість даних у цій сфері стосується лімфоми, великих пухлин і кератиноцитарного раку шкіри (наприклад, базальноклітинної карциноми). Дані обсерваційного дослідження, проведеного в Швеції, продемонстрували підвищений ризик розвитку злоякісної меланоми в групі осіб, які отримували препарати анти-ФНП, порівняно з тими, хто ніколи не застосовував бХМАРП (коефіцієнт ризику – 1,5; 95% ДІ 1,0-2,2). У подальшому масштабному загальноєвропейському метааналізі даних спостережень не виявлено доказів на користь цих результатів (Mercer et al., 2017).

Дані щодо ризику розвитку раку при застосуванні інших класів бХМАРП також обмежені. На підставі метааналізу обсерваційних досліджень було зроблено припущення про невелике, але значне збільшення ймовірності раку в разі застосування абатацепту (сукупний відносний ризик [ВР] 1,13; 95% ДІ 1,02-1,24). При порівнянні зі зсХМАРП або анти-ФНП, не спостерігалось підвищення ризику при використанні ритуксимабу або тоцилізумабу (Xie et al., 2020). Клінічне значення цього невеликого, але підвищеного ризику, що спостерігається при застосуванні абатацепту, невідоме, і його слід підтвердити даними інших досліджень.

Безпека лікування тсХМАРП

Сьогодні інгібітори JAK (iJAK), перший клас тсХМАРП, є одними з останніх ХМАРП, схвалених для лікування РА. Наприкінці 2022 р. опубліковано результати великого дослідження щодо безпеки використання тофацитинібу (iJAK) порівняно з анти-ФНП (адалімумаб і етанерцепт) (Ytterberg et al., 2022).

У випробуванні ORAL Surveillance оцінювали частоту виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій (НССП), злоякісних новоутворень та інфекцій у пацієнтів із РА, які отримували тофацитиніб (5 чи 10 мг) двічі на добу або анти-ФНП (адалімумаб або етанерцепт). У дослідженні взяли участь 4362 хворих на РА віком ≥ 50 років, які використовували МТХ і мали принаймні один серцево-судинний чинник ризику.

Протягом чотирьох років спостереження було продемонстровано вищий ризик виникнення НССП (3,4%) та злоякісних новоутворень (4,2%) у групі тофацитинібу порівняно з такою анти-ФНП – 2,5 і 37% відповідно. Частота венозної тромбоемболії була вищою за збільшення дози тофацитинібу, як і рівень серйозних інфекцій, випадки оперізвального герпесу, немеланомного раку шкіри та венозної тромбоемболії, ніж анти-ФНП. Кількість пацієнто-років, необхідних для завдання шкоди тофацитинібом (5 мг двічі на день, яка схвалена для РА), становила 567 років для НССП і 276 – для раку.

Результати цього дослідження викликали багато дискусій. Незрозумілим лишається, чи отримані дані є наслідком впливу дози тофацитинібу, чи специфічним механізмом дії саме тофацитинібу або класовим впливом, чи обмежуються вони відбіраною підгрупою хворих із первинно вищим ризиком розвитку таких ефектів. Результати дослідження, яке не мало групи плацебо, продемонстрували відносно зростання частоти НССП у разі використання iJAK порівняно з анти-ФНП у проаналізованій популяції пацієнтів. За даними спостережень, випадки НССП можуть бути зменшені у пацієнтів, які отримують анти-ФНП (Charles-Schoeman et al., 2023; Kristensen et al., 2023).

На підставі великого аналізу бази даних було виявлено ризик венозної тромбоемболії при лікуванні барицитинібом та вищою дозою тофацитинібу (Salinas et al., 2023). Втім, поки не буде отримано додаткових даних, діятимуть регулятивні застереження від EMA (2023) та FDA (2021), які обмежують використання тсХМАРП у пацієнтів із високим ризиком.

Ранній початок лікування РА

Розуміння оптимальних стратегій терапії та зростаюча кількість доступних препаратів дають можливість вибрати підхід «лікування до цілі» вже на ранніх стадіях РА. Метою такого підходу є досягнення швидкого та стійкого усунення активності запального процесу, запобігання ушкодженню суглобів у спосіб, який є прийнятним як для пацієнта, так і для лікаря. Національні та міжнародні рекомендації щодо лікування РА визначають МТХ базисним препаратом разом із коротким курсом ГК на момент встановлення діагнозу (табл. 5) (Smolen et al., 2023; NICE, 2021).

Основною метою лікування РА є досягнення стійкої ремісії або зняття активності РА, визначеної за DAS (Smolen et al., 2016). У настановах з лікування РА йдеться про обмеження тривалості лікування ГК до перехідного періоду (тобто не довше ніж це відповідає фармакокінетиці призначеного ХМАРП). Ідеальна частота регулярного оцінювання активності захворювання, необхідного для прийняття наступних рішень щодо підвищення дози призначених ХМАРП, коливається від одного до трьох місяців. Якщо є позитивний контроль активності захворювання, частоту візитів до клініки для оцінювання активності РА рекомендовано скоротити до шістьох місяців або рідше (Smolen et al., 2016).

Якщо не досягнуто попередньої поставленої мети лікування, рекомендовано змінити зсХМАРП або б/тсХМАРП. Вибір оптимального препарату першої лінії терапії та дози, а також переваг підходу до комбінованої призначення препаратів визначається переважно доступністю ліків. Дані проведеного метааналізу рандомізованих досліджень не виявили переконливих переваг початку лікування із препаратів анти-ФНП проти зсХМАРП (Graudal et al., 2015).

Результати дослідження NORD-STAR підтвердили ефективність і безпеку активного лікування на основі МТХ у поєднанні з ГК. Зокрема, продемонстровано перевагу застосування абатацепту як препарату першої лінії лікування (зростання рівня клінічної ремісії на 9% через шість місяців). Але цю перевагу вважали номінальною, зважаючи на меншу ефективність зсХМАРП щодо всіх інших/вторинних результатів (Hetland et al., 2020).

Дискусійним також було питання, чи ефективно починати лікування з комбінації зсХМАРП (завзвичай другого зсХМАРП разом із МТХ). За такого підходу до МТХ із часом додають або замінують інші зсХМАРП, якщо початкові цілі лікування не досягнуті. Об'єктивні докази мало підтримують такий початковий комбінований підхід (Curtis et al., 2021; Bergstra et al., 2019).

Усі рекомендації сходяться на тому, що якщо зсХМАРП неефективні або не переносяться, пацієнту слід якомога швидше призначити б/тсХМАРП. Нині невідомо, які б/тсХМАРП і в якій послідовності необхідно використовувати для окремих хворих. Тому такі рішення клініцисти часто приймають, ретельно зважаючи на ефективність, безпеку та вартість препаратів.

Таблиця 3. Структура, механізми дії та способи застосування зсХМАРП при РА

Препарат	Структура	Механізм дії	Спосіб застосування
Метотрексат	Похідне фолієвої кислоти та антагоніст дигідрофолатредуктази	Потенціювання протизапальної передачі сигналу аденозину	Перорально, підшкірно
Сульфасалазин	Пролікі 5-аміносалицилової кислоти та сульфапіридину	Антагонізм передачі сигналу ядерного фактора каппа-бета	Перорально
Лефлуномід	Похідне ізоксазолу	Зниження уридину, що призводить до зупинки клітинного циклу в автореактивних лімфоцитах	Перорально
Гідроксихлорохін	Синтетичний аналог хініну	Антагонізм аутофагії та Toll-подібних рецепторів, що передають сигнали через збільшення енто-/лізосомального рН	Перорально

Адаптовано за P. Brown et al. (2024)

Таблиця 4. Ліцензовані бХМАРП і тсХМАРП, їх структура та способи застосування

Препарат	Рік реєстрації	Структура	Спосіб застосування
Анти-TNF-терапія			
Інфліксимаб	1999	Химерні рекомбінантні моноклональні антитіла проти ФНП-а	Внутрішньовенно, підшкірно
Етанерцепт	2000	Химерний рекомбінантний білок р75Fc рецептора ФНП та фрагменту Fc людського IgG1	Підшкірно
Адалімумаб	2003	Генно-інженерні людські моноклональні антитіла проти ФНП	Підшкірно
Голімумаб	2009	Генно-інженерні людські моноклональні антитіла проти ФНП	Підшкірно
Цертолізумаб пегол	2009	Пегілізований антигензв'язувальний фрагмент гуманізованого моноклонального антитіла проти ФНП	Підшкірно
Антагоністи рецепторів ІЛ-1			
Анакінра	2002	Рекомбінантний та модифікований людський білок, антагоніст рецепторів ІЛ-1	Підшкірно
Анти-CD20-терапія			
Ритуксимаб	2006	Генно-інженерні химерні моноклональні антитіла миші/людини проти CD20 В-лімфоцитів	Внутрішньовенно
Анти ЦТЛА4 терапія			
Абатацепт	2007	Рекомбінантний розчинний білок позаклітинного домену антигену 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів та пов'язаного із модифікованим Fc-фрагментом людського IgG1	Внутрішньовенно, підшкірно
Антагоністи рецепторів ІЛ-6			
Тоцилізумаб	2009	Рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла до ІЛ-6	Внутрішньовенно, підшкірно
Сарілімумаб	2017	Повністю людські моноклональні антитіла до ІЛ-6	Підшкірно
Інгібітори JAK			
Тофацитиніб	2017	Антагоніст JAK1, JAK2, JAK3	Перорально
Баріцитиніб	2017	Антагоніст JAK1, JAK2	Перорально
Улодацитиніб	2019	Антагоніст JAK1	Перорально
Філготиніб	2020	Антагоніст JAK1	Перорально

Примітки: Fc – ділянка, що кристалізується фрагментом; ЦТЛА4 – цитотоксичний білок 4, асоційований із Т-лімфоцитами.

Адаптовано за P. Brown et al. (2024)

Продовження на стор. 43

Розувастатин та езетиміб — переваги поєднання в лікуванні гіперхолестеринемії

Менеджмент ведення пацієнта з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) тісно пов'язаний із корекцією факторів ризику. Дисліпідемії, високий артеріальний тиск (АТ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, нездорове харчування та тютюнокуріння можна модифікувати й контролювати, що сприяє зниженню ризику патологій та поліпшенню прогнозу. Серед модифікованих чинників ризику ССЗ дисліпідемії, зокрема гіперхолестеринемія, відіграють фундаментальну роль. Нині доступні нові терапевтичні підходи, які розширюють можливості поліпшення ліпідного профілю плазми та суттєвого зниження смертності й інвалідизації пацієнтів.

ССЗ є основною причиною смерті та інвалідизації в усьому світі, призводячи до понад 18,5 млн смертей на рік, причому ІХС є причиною половини з них, а 88% смертей від ІХС зумовлені метаболічними факторами ризику. Серед них вплив підвищених рівнів холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) відіграє причинну роль у ~44% випадків (Pirillo, Norata, 2023). Зміни способу життя в поєднанні зі швидким старінням населення зумовлюють збільшення кількості осіб, більш сприйнятливих до ССЗ. Такими зокрема є пацієнти з гіперхолестеринемією — патологічним станом, за якого рівень ХС у крові перевищує 5,2 ммоль/л. Надлишок ХС підвищує ризик розвитку атеросклерозу і серйозних ССЗ — артеріальної гіпертензії (АГ), ІХС, інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту.

Зазвичай причинами гіперхолестеринемії є надмірне надходження в організм жирів на тлі їх уповільненого розщеплення, гіподинамія, брак фізичних навантажень, малорухомий спосіб життя. Гіперхолестеринемія може також мати сімейний характер, тобто розвиватися в результаті обтяженої спадковості. Згідно із даними дослідження за участю 1 тис. респондентів, в Україні поширеність гіперхолестеринемії в середньому становить 69,4% і збільшується з віком, а високий рівень ХС ЛПНЩ спостерігається у 68,1% (Romanov et al., 2019).

Дисліпідемії є одним із найважливіших модифікованих факторів ризику ССЗ. У генетичних, епідеміологічних та клінічних дослідженнях було встановлено причинно-наслідковий зв'язок між підвищенням рівнем ХС ЛПНЩ і більшою ймовірністю ССЗ. Клінічні та генетичні дослідження показали, що зменшення вмісту ХС ЛПНЩ знижує ризик серцево-судинних (СС) подій, незалежно від механізму, за допомогою якого досягається такий результат (Ference et al., 2017; Voren et al., 2020). На додаток, чим значнішим є зниження концентрації ХС ЛПНЩ, тим більшою є клінічна користь.

Лікування гіперхолестеринемії нині є набагато ефективнішим, ніж це було десять років тому. Адже крім основних препаратів, застосовуваних із цією метою — статинів, доступні нові терапевтичні підходи, які розширили можливості зниження рівня ліпідів (Pirillo et al., 2021).

Рекомендації щодо лікування осіб із гіперхолестеринемією

Згідно з рекомендаціями щодо лікування дисліпідемій, обов'язковими є зміна способу життя, нормалізація харчування й достатні фізичні навантаження. Основна мета лікування полягає в досягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Лікування слід починати з модифікації способу життя:

- відмови від куріння;
- зниження маси тіла за потреби;
- збільшення фізичної активності;
- зменшення споживання насичених жирів і трансжирів, натомість збільшення споживання полі- й мононенасичених жирів тощо.

У разі недостатності цих заходів корекції способу життя необхідно розпочати медикаментозну терапію. Препаратами вибору є статини, а також езетиміб в комбінації зі статинами. Ефективність такого лікування доведено в рандомізованих клінічних дослідженнях.

Згідно з настановою Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу (ESC/EAS, 2019), необхідно призначати лікування з урахуванням ймовірності розвитку СС-подій атеросклеротичного генезу, що відображає комбінований вплив низки факторів ризику на оцінку його ступеня.

Так, пацієнти із документованими атеросклеротичними ССЗ, ЦД, хронічною хворобою нирок мають загалом дуже високий та високий рівень ризику й потребують активної модифікації всіх факторів ризику. Для попередньо здорових осіб віком 40-69 років із чинниками ризику, які не отримували лікування або їхній стан був стабільним протягом кількох років, рекомендовано використовувати шкалу системної специфічної оцінки коронарного ризику (SCORE2). Вона дозволяє визначити кумулятивну ймовірність виникнення першої фатальної атеросклеротичної події (зокрема інсульту, ІМ, раптової серцевої смерті) протягом наступних 10 років життя та загальний СС-ризик. Своєю чергою 10-річний ризик фатальних ССЗ у популяції високого СС-ризiku базується на різних факторах (як-то вік, стать, куріння, систолічний АТ та рівень загального ХС), наданих у спеціальних таблицях SCORE2 (<https://clincasequest.academy/score2-score2-op>).

Відповідно до рекомендацій ESC (2021), стратегії втручання обираються на основі визначення СС-ризiku за SCORE2 та рівнів ХС не-ЛПВЩ. Для пацієнтів із дуже високим ризиком ССЗ рекомендований цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (або зниження ХС ЛПНЩ щонайменше на 50% від вихідного рівня). За наявності високого ризику ССЗ терапевтична тактика має забезпечувати зменшення ХС ЛПНЩ на ≥50% від початкового показника та досягнення цільового рівня <1,8 ммоль/л. У разі помірного ризику доцільно прагнути досягнення рівня ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л, а якщо ризик низький — менш ніж 3,0 ммоль/л (табл. 1) (Mach et al., 2020).

Ефективні підходи фармакотерапії гіперхолестеринемії

Заходи із профілактики та застосування ефективних засобів лікування впродовж останніх десятиліть дозволили суттєво знизити смертність, спричинену ССЗ. Визначну роль у цьому відіграє використання інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), або статинів, які на сьогодні є одними з найпоширеніших препаратів у світі (Targher et al., 2019).

Ефективність застосування статинів переконливо продемонстровано у багатьох масштабних клінічних дослідженнях. Препарати цієї групи дієві переважно для зниження концентрації ХС ЛПНЩ, високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) і підвищення рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), чим і зумовлена їх профілактична дія (Luvai et al., 2012).

Зокрема, у метааналізі Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators із залученням даних 90 056 учасників встановлено, що зменшення концентрації ХС ЛПНЩ у плазмі крові на 1 ммоль/л на тлі застосування статинів зумовлює зниження СС-ризiku на 20% (Baigent et al., 2005).

Статини ефективно знижують рівень як загального ХС, так і ХС ЛПНЩ. У масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) продемонстровано їх ефективність щодо зниження ризику СС-подій і смерті (Colhoun et al., 2004). Крім сприятливих ефектів зменшення вмісту ХС, статинами притаманна плейотропна дія, зумовлена інгібуванням ГМГ-КоА-редуктази, залученої до важливих метаболічних шляхів (Durrington, 2007):

- зменшення інтенсивності запалення;
- поліпшення функціонування ендотелію;
- стабілізування атеросклеротичних бляшок;
- пригнічення запальних і тромбогенних реакцій у стінках артерій;
- мають антиоксидантні властивості.

Результати низки досліджень у межах постмаркетингового спостереження продемонстрували, що довготривала терапія статинами зазвичай добре переноситься (Alsheikh-Ali et al., 2005; Bellosta et al., 2010). У масштабному метааналізі даних 26 РКД за участю 170 тис. пацієнтів було показано, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л із застосуванням

лише статинів супроводжувалося зменшенням смертності з будь-яких причин на 10%, а також частоти смерті від СС-ускладнень та інсультів — на 23 і 17% відповідно (Baigent et al., 2010).

Згідно з рекомендаціями ESC/EAC (2019) та Американської кардіологічної асоціації й Американської колегії кардіологів (АНА/ACC, 2018), статини є препаратами першої лінії терапії за гіперхолестеринемії та комбінованих гіперліпідемій у межах профілактики ССЗ (Mach et al., 2020; Grundy et al., 2018).

Переваги розувастатину

Ефективність і хорошу переносимість розувастатину — гідрофільного статину із високою гепатоселективністю — зумовлює його низька системна біодоступність (а отже, низький ризик міотоксичності) та мінімальне залучення до метаболізму системи цитохрому P450 (Semenova, Sergienko, 2018).

У клінічних РКД в межах програми GALAXY було оцінено ефективність і безпеку розувастатину щодо впливу на ліпідний профіль та маркери запалення, зниження прогресування атеросклерозу в коронарних та сонних артеріях, а також на прогноз захворювання (Schuster et al., 2007).

Терапія розувастатином у дозах 5-40 мг на добу сприяє зниженню рівня ХС ЛПНЩ на 39-55% (за даними метааналізів — до 52-63%) (Barter et al., 2010). За використання пацієнтами із гіперхолестеринемією розувастатин по 10-40 мг/добу здатний підвищувати рівень ХС ЛПВЩ до 14% і знижувати рівень тригліцеридів (ТГ) до 28%, причому 90% максимально можливого гіполіпідемічного ефекту розувастатину досягається через два тижні від початку лікування (Toth, Dayspring, 2011). Виразність гіполіпідемічної дії робить розувастатин препаратом вибору для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (Wiegman et al., 2015).

У систематичному огляді з метааналізом M. Jaam et al. (2023) на основі даних 34 196 пацієнтів узагальнили докази щодо порівняльної ефективності й безпеки терапії різними статинами. Було продемонстровано переваги 40 мг розувастатину над 80 г аторвастатину: різниця у зниженні рівня ХС ЛПНЩ становила 4,71%; довірчий інтервал (ДІ) 3,14-6,01; загальний ефект Z=7,08 (p<0,001).

У дослідженні STELLAR також було продемонстровано вищу користь розувастатину (40 мг) порівняно з аторвастатином (40 і 80 мг) у зниженні рівня ХС ЛПНЩ. Зокрема, розувастатин (10-80 мг) зменшував концентрацію ХС ЛПНЩ у середньому на 8,2% більше, ніж аторвастатин (10-80 мг), на 26% більше, ніж правастатин (10-40 мг) і на 12-18% більше, ніж симвастатин (10-80 мг) (p<0,001 для всіх порівнянь). Середні відсоткові зміни вмісту ХС ЛПВЩ у групах розувастатину становили від +7,7 до +9,6% порівняно із +2,1 до +6,8% в усіх інших групах. У різних діапазонах доз розувастатин значно ефективніше знижував загальний рівень ХС (p<0,001), ніж усі препарати порівняння, а рівень ТГ — значно краще (p<0,001), ніж симвастатин і правастатин (Mckenney et al., 2003).

Таблиця 1. Оновлені клінічні рекомендації ESC/EAS (2019) щодо лікування дисліпідемій згідно з рівнями ХС ЛПНЩ

Ризик згідно зі SCORE2 для пацієнтів віком до 50 років	Рекомендації
Дуже високий ризик (>7,5%)	Зниження ХС ЛПНЩ на ≥50% від початкового, цільовий рівень — менш ніж 1,4 ммоль/л. Для пацієнтів із ССЗ, що переживають повторний напад протягом двох років (не обов'язково того ж типу, що перший), приймаючи статини в максимально переносимій дозі, рекомендовано знизити рівень ЛПНЩ до <1,0 ммоль/л
Високий ризик (від 2,5 до 7,5%)	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л
Помірний ризик (до 2,5%)	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л

Примітка: Адаптовано за F. Mach et al. (2020)

Початок на стор. 40

Первинною кінцевою точкою була комбінована частота СС-смерті, ІМ, реваскуляризації коронарної артерії, госпіталізації з приводу серцевої недостатності та нефатального інсульту впродовж 3-річного періоду спостереження.

Застосування комбінації розувастатину й езетимібу сприяло нижчій частоті первинної кінцевої точки (11,6 vs 15,2% для групи монотерапії; ВР 0,75; 95% ДІ 0,70-0,79; $p < 0,001$). Порівняно з монотерапією статином високої інтенсивності, використання комбінації розувастатину й езетимібу було пов'язане з меншою кількістю припинень лікування (6,5 vs 7,6%; ВР 0,85; 95% ДІ 0,78-0,94; $p < 0,001$) і нижчою частотою нових випадків ЦД (7,7 vs 9,6%; ВР 0,80; 95% ДІ 0,72-0,88; $p < 0,001$). Загалом комбінована ліпідознижувальна терапія розувастатином та езетимібом асоціювалася зі сприятливими клінічними результатами та дотриманням режиму лікування пацієнтів з імплантованим стентом із медикаментозним покриттям (Lee et al., 2023).

Приблизно 80% випадків смертей від ССЗ пов'язані з атеросклеротичною хворобою (Libby et al., 2011). Основними підходами до її лікування є медикаментозне лікування, черезшкірне коронарне втручання та аортокоронарне шунтування. Фармакотерапія є основною для хворих на ІХС, особливо осіб із тяжким стенозом коронарної артерії, яким протипоказані хірургічні втручання та/або аортокоронарне шунтування. Статини пригнічують запальну реакцію у вже наявній атеросклеротичній бляшці, дозволяють ефективно стабілізувати її та навіть сприяють регресу, що поліпшує прогноз і знижує ризик захворюваності та смертності завдяки зниженню рівня ліпідів у крові (Schwartz et al., 2001).

Таблиця 2. Зміни вмісту ліпідів та вчСРБ на 6-му тижні від початку лікування в учасників дослідження АСТЕ

Показники	Зміни від початку лікування*, %					
	Когорта I			Когорта II		Об'єднаний аналіз
	Розувастатин (5 мг) + езетиміб (10 мг), n=98	Розувастатин (10 мг), n=96	Розувастатин (10 мг) + езетиміб (10 мг), n=121	Розувастатин (20 мг), n=121	Всі пацієнти: розувастатин (5, 10 мг) + езетиміб (10 мг), n=219	Всі пацієнти: розувастатин (10, 20 мг), n=217
ХС ЛПНЩ	-17,9	-5,6	-23,7	-6,3	-21,0	-5,7
Загальний ХС	-10,7	-3,9	-14,3	-4,1	-12,6	-3,9
ХС не-ЛПВЩ	-13,6	-5,2	-20,5	-5,7	-17,1	-5,2
ТГ	-1,6	-3,6	-9,8	-2,9	-6,3	-3,2
АроВ	-11,8	-5,2	-15,7	-4,0	-13,8	-4,4
ХС ЛПВЩ	-2,7	1,8	1,6	1,9	-0,5	1,7
АроА-I	2,5	0,3	0,0	1,0	-1,2	0,6
ЛПНЩ/ЛПВЩ	-13,8	-5,8	-24,1	-6,3	-19,4	-6,2
Загальний ХС / ХС ЛПВЩ	-5,5	-4,1	-14,9	-4,3	-10,7	-4,2
ХС не-ЛПВЩ / ХС ЛПВЩ	-7,1	-5,1	-20,8	-5,1	-14,6	-5,1
АроВ/АроА-I	-8,3	-4,8	-14,6	-3,7	-11,8	-4,2
вчСРБ	-13,1	-13,4	-13,2	-14,1	-14,1	-13,0

Примітки: * Середні значення за методом найменших квадратів. Адаптовано за Н.Е. Voys et al. (2011)

Проте для деяких пацієнтів монотерапія статинами, навіть у максимальних дозах, є неефективною. У таких випадках необхідно поєднувати статини з іншими гіполіпемічними препаратами, зокрема з езетимібом.

У дослідженні X. Wang et al. (2016) пацієнтів з ішемічною атеросклеротичною хворобою серця та гіперліпемією рандомізували на дві групи: учасники першої отримували комбіновану терапію езетимібом (10 мг/добу) і розувастатином (10 мг/добу), другої – лише розувастатином (10 мг/добу). Первинною кінцевою точкою були новий або повторний ІМ, нестабільна стенокардія, серцева смерть та інсульт. Рівні ліпідів крові, вчСРБ, інтерлейкіну-6 і матричної

металопротеїнази-9 вимірювали до лікування та через 1, 6 і 12 місяців після нього. Зміни розміру та складу коронарної бляшки визначали за допомогою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження.

Результати показали, що комбінація езетимібу та розувастатину сприяла значущому зниженню рівнів загального ХС, ХС ЛПНЩ, вчСРБ, інтерлейкіну-6 і матричної металопротеїнази-9 на всіх етапах лікування. Через 12 місяців кількість бляшок, площа їх поперечного перерізу і частка некротичних бляшок були значно меншими у групі комбінованого лікування, ніж на тлі монотерапії розувастатином ($p < 0,05$). Частота первинної кінцевої точки також ефективніше знижувалася у групі

комбінованого лікування. Автори дійшли висновку, що комбінація езетимібу та розувастатину знижує рівень ліпідів у бляшках та підвищує їх стабільність, що може бути пов'язано із потужним інгібувальним ефектом езетимібу й розувастатину на запальні цитокіни (Wang et al., 2016).

Завдяки доведеній ефективності рекомендації щодо застосування комбінованої терапії розувастатином/езетимібом включено до сучасних європейських і світових настанов, черед яких рекомендації Польської асоціації з вивчення ліпідів / Колегії сімейних лікарів Польщі / Польського товариства сімейної медицини (PoLA/CFRIP/PCS, 2016), настанова ACC/ANA (2018) щодо лікування пацієнтів із дисліпеміями та настанова ESC/EAS (2019) щодо контролю рівня ХС (Vanach et al., 2016; Grundy et al., 2018; Mach et al., 2020).

Висновки

Застосування комбінованої терапії розувастатином/езетимібом дозволяє ефективно контролювати рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дисліпемією, має нейтральний вплив на метаболізм глюкози, забезпечує сприятливий профіль безпеки, а також стабілізацію та регрес атеросклеротичних бляшок.

На фармринку України доступний комбінований препарат **Розуліп® Плюс**, виготовлений за технологією «дуопіл», кожна капсула якого містить по дві таблетки: одна з 10 (або 20) мг розувастатину і одна з 10 мг езетимібу. Така форма надає пацієнтам можливість приймати препарат один раз на добу, що сприяє поліпшенню прихильності до лікування та забезпеченню належного комплаєнсу, полегшує індивідуальний підбір доз та контроль рівня ХС ЛПНЩ у хворих із різним ризиком ССЗ.

Підготувала **Наталія Купко**



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Уряд спростив процедуру реєстрації лікарських засобів в Україні

Нещодавно Уряд України схвалив важливий законопроект, який спрощує процедуру реєстрації лікарських засобів, що закуповуються ДП «Медичні закупівлі України». Відповідні зміни планується внести до Закону України «Про лікарські засоби».

Основна мета цього законопроекту полягає в тому, щоб розширити доступ пацієнтів до нових лікарських засобів та вакцин, які можуть закуповуватися ДП «Медичні закупівлі України» коштом державного бюджету. Зокрема, мова йде про реєстрацію препаратів, що внесені до переліку прекваліфікованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) препаратів, вакцин та ліків, включених до бази даних лікарських засобів, які можуть закуповуватися у межах Надзвичайного плану Президента із надання допомоги в боротьбі з ВІЛ (PEPFAR).

Наразі законом про лікарські засоби передбачено спрощену процедуру реєстрації лікарських засобів, що закуповуються уповноваженою на закупівлі особою, для препаратів, які зареєстровані компетентним органом США, Швейцарської Конфедерації, Японії, Австралії, Канади та застосовуються на території цих країн чи компетентним органом Європейського Союзу за централізованою процедурою, а також на території держав-членів ЄС.

На додаток до цього переліку, також передбачені зміни у новому законопроекті. Мова йде про лікарські засоби, що зареєстровані у Великій Британії, а також у державах-членах Європейського Союзу за децентралізованою процедурою.

Наразі постачальники можуть зареєструвати лікарські засоби протягом одного місяця для постачання ДП «Медичні закупівлі України», натомість Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України проводить експертизу матеріалів при повній процедурі реєстрації протягом семи місяців.

На зареєстровані ліки заявнику видається посвідчення із зазначенням строку дії, протягом якого препарат дозволяється до застосування на території України. Такий препарат може використовуватися в Україні протягом п'яти років із дня його державної реєстрації. Після закінчення цього строку його подальше застосування можливе за умови перереєстрації.

Довідково: державне підприємство «Медичні закупівлі України» – національна агенція, що забезпечує централізовані закупівлі ліків, медичних виробів та обладнання за кошти державного бюджету на замовлення Міністерства охорони здоров'я України.

Запрацював Єдиний вебпортал вакансій у закладах охорони здоров'я

В Україні розпочав роботу Єдиний вебпортал вакантних посад у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ). Законодавство вимагає використовувати його для проведення добору на вакансії у державних та комунальних медзакладах, зокрема, при запровадженні конкурсу на посаду керівника. Водночас вимога не поширюється на ЗОЗ приватної форми власності, заклади ЗОЗ Міністерства внутрішніх справ, Міноборони, військових формувань, а також правоохоронних органів спеціального призначення.

Єдиний вебпортал доступний за посиланням: medvacancy.moz.gov.ua. Завдяки його функціоналу можна розмішувати оголошення про вакансії у медзакладах, шукати роботу, подаватися на оприлюднені позиції, розмішувати оголошення про результати проведених конкурсів тощо.

Розмішувати інформацію на порталі можуть керівники та уповноважені особи ЗОЗ, члени конкурсної комісії, до складу яких входять представники органів управління. Ці особи мають пройти процедуру електронної ідентифікації/автентифікації та створити особистий кабінет. Зареєструватися на сайті також можуть кандидати на посади.

Користування вебпорталом є безоплатним.

Інформацію про вакантну посаду до Єдиного вебпорталу ЗОЗ мають подавати протягом 10 робочих днів із дня її утворення або вивільнення.

Єдиний вебпортал призначений для цифровізації процесу пошуку вакансій у закладах охорони здоров'я. Завдяки йому:

1. Підвищується зручність працевлаштування та доступність вакансій. Працівники сфери охорони здоров'я зможуть легко знайти актуальні вакансії, а ЗОЗ – якісно і швидко задовольнити свої кадрові потреби.
2. Зменшуються час та зусилля, необхідні для працевлаштування.
3. Підвищується контроль якості та прозорості підбору кадрів.
4. Зменшується дефіцит кадрів у сфері охорони здоров'я.
5. Оптимізується процес визначення кадрової потреби та формування обсягів держзамовлення на підготовку спеціалістів сфери охорони здоров'я.
6. Усуваються чинні корупційні ризики на етапі працевлаштування до медзакладів та мінімізуються прояви корупції у відносинах в колективі.

У разі виникнення питань можна звертатися за адресою hrportalsupport@ehealth.gov.ua.

За матеріалами moz.gov.ua

ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ

МОДУЛЯТОР ЕНЕРГЕТИЧНОЇ
ГНУЧКОСТІ МІОКАРДА



знижує кількість нападів
стенокардії



покращує результати
оцінки якості життя



відновлює кровообіг
та покращує роботу
судин та серця



підвищує толерантність
до фізичних навантажень,
в тому числі в спорті

L-carnitine

L-arginine



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРЕЛЬ АСПАРТАТ (TIVOREL ASPARTATE)

Склад: діючі речовини: аргініну аспартат, левокарнітин; 1 мл розчину містить 264 мг аргініну аспартату (у перерахунку на аргінін 149,7 мг) та 100 мг левокарнітину. Показання. У складі комплексного лікування: хронічної ішемічної хвороби серця; атеросклерозу коронарних, церебральних та периферичних судин; гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу. Підвищення толерантності до фізичних навантажень, в тому числі в спорті. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин. Спосіб застосування та дози. Застосовувати внутрішньо, перед прийомом їжі. Разова доза становить 10–20 мл. Максимальна добова доза – 40 мл. Добова доза препарату може бути розділена на 2–4 прийоми. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. РП UA/20222/01/01 від 18.10.2023. Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів й для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-фарм» не рекомендує використовувати препарат в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника.

О.С. Сичов, д.мед.н., професор, Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска (м. Київ)

Модуляція енергетичної гнучкості міокарда — новий шлях поліпшення лікування ішемічної хвороби серця

Ішемічна хвороба серця (ІХС) — кардіологічна патологія, що характеризується порушенням кровотоку в серцевому м'язі внаслідок ураження коронарних судин. ІХС являє собою одне із найпоширеніших захворювань у світі, яке нерідко призводить до виникнення тяжких ускладнень, інвалідизації та погіршення якості життя пацієнтів. Головна загроза усіх серцево-судинних патологій — це раптова серцева смерть.

Згідно із даними British Heart Foundation (2024), хвороби серця та системи кровообігу є причиною 1 із 3 смертей у всьому світі. Близько 50% усіх летальних випадків через кардіоваскулярні події асоційовані з раптовою серцевою смертю, половина з яких — перший прояв кардіальної патології.

Аналіз даних Українського центру суспільних даних (2019) показав, що в нашій країні смертність через хвороби системи кровообігу становить 67% усіх летальних випадків, серед яких на частку атеросклеротичних захворювань серця припадає 35%. Очікується, що глобальна кількість смертей від патологій серця та кровообігу надалі продовжить зростати.

ІХС — складне хронічне захворювання, що характеризується ремоделюванням і звуженням коронарних артерій, які постачають кисень до серця (Sayols-Vaixeras, 2014). Нормальна серцева функція залежить від постійного ресинтезу аденозинтрифосфату (АТФ) шляхом окисного фосфорилування в мітохондріях. Здорове серце отримує 60-90% енергії для окисного фосфорилування за рахунок окислення жирних кислот (ЖК) (Stanley, Chandler, 2002). Порушення мітохондріальної функції та окисного фосфорилування може знизити серцеву функцію через недостатнє постачання АТФ до кардіоміоцитів.

В умовах ішемії знижуються перфузія тканин та доставка кисню, що викликає:

- інтенсивне утворення й накопичення активних форм кисню та вільних радикалів;
- пошкодження мітохондрій.

ЖК, які не потрапили до мітохондрій, накопичуються в цитозолі, де активують процеси перекисного окиснення ліпідів, що призводить до ушкодження та загибелі клітин міокарда. Зменшення постачання АТФ посилює окислювальний стрес міокарда й у поєднанні з ендотелієм та ендотеліальною дисфункцією зумовлює прогресування ІХС і погіршення стану пацієнта.

Основною особливістю серця є його метаболічна гнучкість, а саме здатність серця використовувати різні джерела енергії в умовах ішемії, як-от жирні кислоти, глюкоза, лактат, кетони та амінокислоти (Neubauer, 2007). Це дозволяє йому ефективно забезпечувати енергією тканини у разі підвищеної потреби за допомогою складної мережі взаємодіючих метаболічних шляхів із залученням кожного класу енергетичного субстрату (Saddik, 1991). Оскільки функція серця тісно пов'язана з його метаболізмом, зміни в метаболічних шляхах можуть призводити до морфологічних і функціональних змін.

В умовах ішемії важливо забезпечити міокард достатньою кількістю АТФ. Під час інтенсивного навантаження або гіпоксії серце збільшує споживання глюкози та зменшує споживання ЖК, оскільки для виробництва АТФ із глюкози потрібно менше кисню, ніж АТФ із ЖК. Але утворення АТФ із ЖК є енергетично вигіднішим, тому бажано, щоб клітини в неішемізованих зонах міокарда отримували АТФ саме цим шляхом.

З огляду на ферменти, відповідальні за окислення ЖК, існує багато метаболічних цілей, які є перспективними для оптимізації та збалансування енергетичної гнучкості міокарда, щоб запобігти небажаним ефектам ішемії. Хоча на даний час не існує ефективних стимуляторів окисного фосфорилування, було показано, що окремі препарати опосередковано поліпшують захист серця від окисного стресу. Провідним лікарським засобом із такою функцією є **Тіворель Аспарат** (фармацевтична компанія «Юрія-Фарм», Україна).

За рахунок двох амінокислот у його складі — L-карнітину та L-аргініну — забезпечуються такі ефекти препарату:

- антигіпоксичний;
- цитопротекторний;
- антиоксидантний;
- дезінтоксикаційний;
- мембраностабілізуювальний.

L-карнітин — це природна складова клітин організму людини. Ендогенний L-карнітин синтезується в мозку, нирках, печінці з двох амінокислот: L-лізину та L-метіоніну. Найбільше L-карнітину містять міокард та скелетні м'язи, які не здатні до його продукції, але отримують L-карнітин із плазми крові.

L-карнітин виконує функції антигіпоксанта за рахунок своєї фундаментальної ролі у процесах виробництва клітинної енергії шляхом транспортування в мітохондрії довголанцюгових ЖК (із подальшим їх розпадом у процесі β-окиснення до ацетилкоензиму А, що є субстратом для синтезу АТФ у циклі Кребса). Цей процес можливий виключно за участю L-карнітину. Його недостатність прямо корелює зі зменшенням вмісту ацетилкоензиму А та порушеннями усіх видів енергетичного обміну. За ішемії концентрація L-карнітину в міокарді різко знижується, тому для підтримання нормальної роботи серця, забезпечення достатньої кількості АТФ та правильного ритму необхідне призначення L-карнітину вже в ранньому періоді клінічних проявів ІХС.

Новітні дослідження підтверджують, що L-карнітин чинить протекторну дію, захищаючи клітини серця від гіпоксії, ішемії та окисного стресу (Alhasaniah, 2023). Метааналіз J.J. DiNicolantonio et al. (2013) показав, що раннє використання L-карнітину в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда достовірно зменшує смертність від будь-яких причин на 27%. Ризик розвитку шлуночкової аритмії та стенокардії знижується на 65 та 40% відповідно.

З огляду на позитивний вплив L-карнітину на порушення ритму серця, рада експертів Асоціації аритмологів України під час свого засідання прийняла рішення, що застосування фіксованої комбінації L-аргініну та L-карнітину, які входять до складу препарату Тіворель Аспарат, є патогенетично обґрунтованим лікуванням осіб з ІХС та шлуночковими аритміями. Така терапія сприяє достовірному



О.С. Сичов

зниженню частоти шлуночкових порушень ритму та атріовентрикулярних блокад.

Інший компонент препарату Тіворель Аспарат L-аргінін — умовно незамінна амінокислота, яка є попередником для синтезу багатьох біологічно важливих молекул. Основна роль аргініну в організмі людини полягає в тому, що це субстрат для утворення оксиду азоту (NO), який є важливим фактором підтримки судинного гомеостазу. Він бере участь у регуляції судинного тону, оксидантних процесів, проліферації та апоптозу. Фізіологічна потреба людини в L-аргініні за звичайних умов покривається за рахунок його ендогенного синтезу в організмі. Однак потреби у цій амінокислоті зростають на тлі навантаження, стресу, травм або різних захворювань незалежно від віку, і тоді L-аргінін стає незамінним. Зниження концентрації та доступності L-аргініну і NO є ключовою патофізіологічною ланкою виникнення ендотеліальної дисфункції.

В умовах ішемії L-аргінін розширює спазмовані судини та сприяє відновленню кровообігу і доставки кисню до клітин. У складі препарату Тіворель Аспарат L-аргінін виконує функцію ендотеліопротектора — відновлює функцію ендотелію і компенсує дефіцит NO, пригнічує ендотеліт та гальмує атерогенез. Окрім того, L-аргінін має широкий спектр біологічних властивостей, проявляючи антигіпоксичну, антиоксидантну та дезінтоксикаційну активність, є активним регулятором пластичного й енергетичного обміну, імунних і метаболічних процесів (Almakaeva, 2011; Ganz, 2016).

Взаємодія L-карнітину та L-аргініну в організмі відбувається на рівні фармакодинамічних реакцій і проявляється у вигляді потенціювання кардіопротекторної дії L-аргініну. Як донатор NO, L-аргінін у складі препарату Тіворель Аспарат:

1. Бере участь у процесах енергозабезпечення організму.
2. Зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин.
3. Запобігає утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок.

Тіворель Аспарат — це єдина комбінація, що діє на декілька ланок патогенезу розвитку гіпоксії та стимулює серце ефективно використовувати різні джерела енергії.

Результати вітчизняного дослідження підтверджують ефективність застосування лікарського засобу Тіворель® у складі комплексної терапії ІХС. Було проведено рандомізоване відкрите порівняльне паралельне дослідження за участю 110 пацієнтів віком 45-75 років із підтвердженим діагнозом ІХС, верифікованим за допомогою коронарорентрикулографії та навантажувальних проб або за наявністю постінфарктного кардіосклерозу.

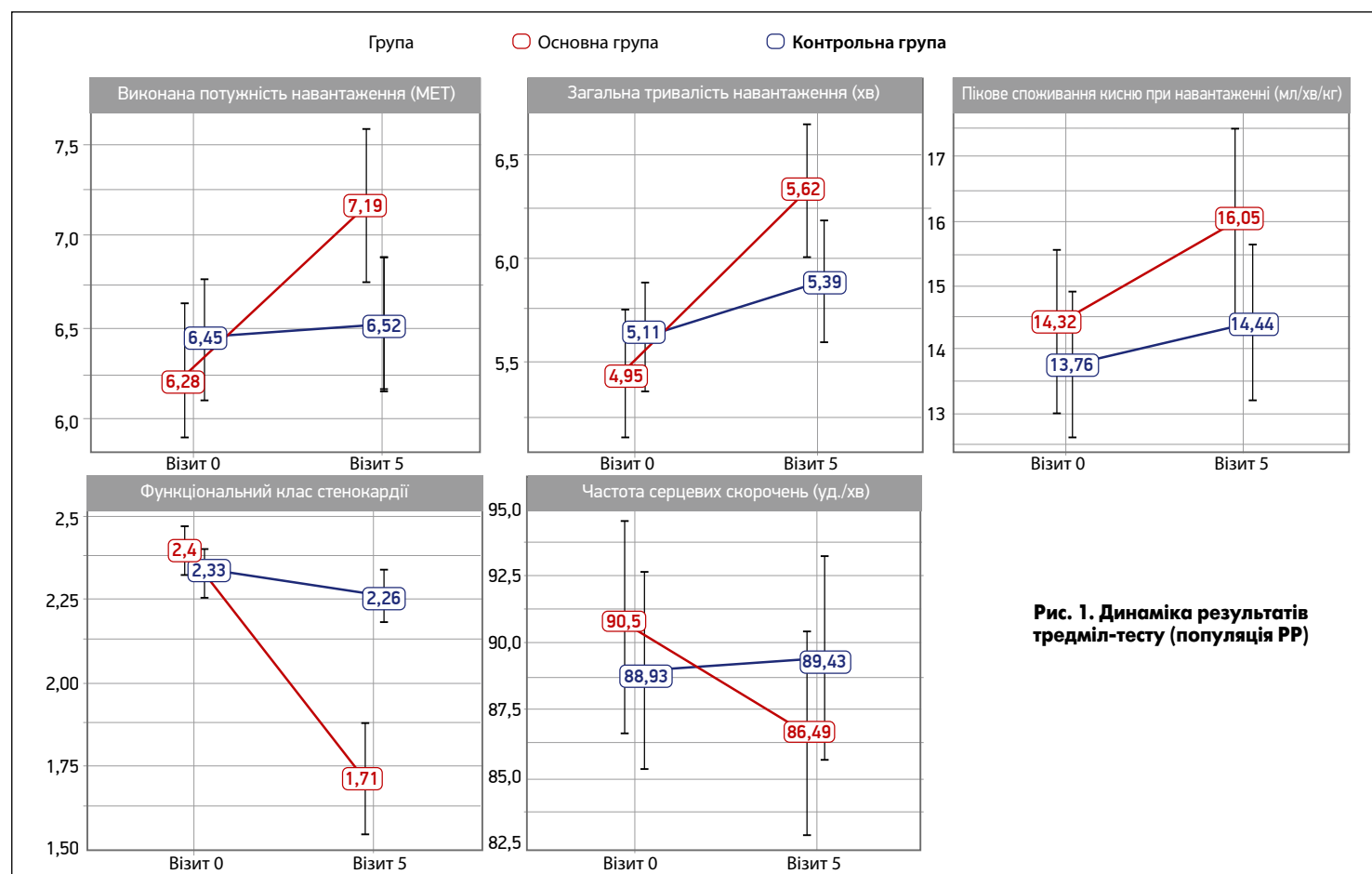


Рис. 1. Динаміка результатів тредміл-тесту (популяція РР)

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Хворих рандомізували до груп стандартної терапії (контрольна група) та її комбінації з Тіворелем. Головним критерієм ефективності було визначено зміну тривалості виконаного фізичного навантаження при проведенні навантажувальної проби (третім-тесту) за протоколом R. Vgise після 21-денного курсу лікування у популяції PP (пацієнти, які повністю виконали протокол дослідження).

Отримані результати свідчать, що застосування Тіворелю достовірно поліпшує тривалість виконаного фізичного навантаження на третім-тесту (рис. 1). Після 21-денного курсу лікування порівняно з початковими даними показник у групі Тіворелю склав $0,87 \pm 1,21$ хв, у контрольній – $0,28 \pm 1,30$ хв. Відносно збільшення часу фізичного навантаження в основній групі було $23,89 \pm 39,27\%$, а в контрольній – $8,29 \pm 25,49\%$. Це дозволяє дійти висновків, що застосування препарату Тіворель® на тлі стандартної терапії перевищує ефективність застосування лише стандартного лікування щодо тривалості виконаного фізичного навантаження.

За вторинними критеріями ефективності було виявлено статистично значущу різницю між групами на користь комбінованої терапії щодо наступних показників:

1. Кількість пацієнтів, у яких збільшення тривалості фізичного навантаження становило 1 хв після закінчення 21-денного курсу лікування (у популяції всіх рандомізованих учасників згідно з призначеним лікуванням [ITT]).

2. Збільшення пікового споживання кисню після закінчення курсу лікування порівняно з вихідним рівнем в обох популяціях аналізу.

3. Підвищення потужності порогового навантаження після закінчення курсу лікування порівняно з вихідним показником в обох популяціях аналізу.

4. Зменшення кількості нападів стенокардії в основній групі після закінчення курсу застосування препарату Тіворель на тлі стандартної терапії (рис. 2), при цьому у хворих

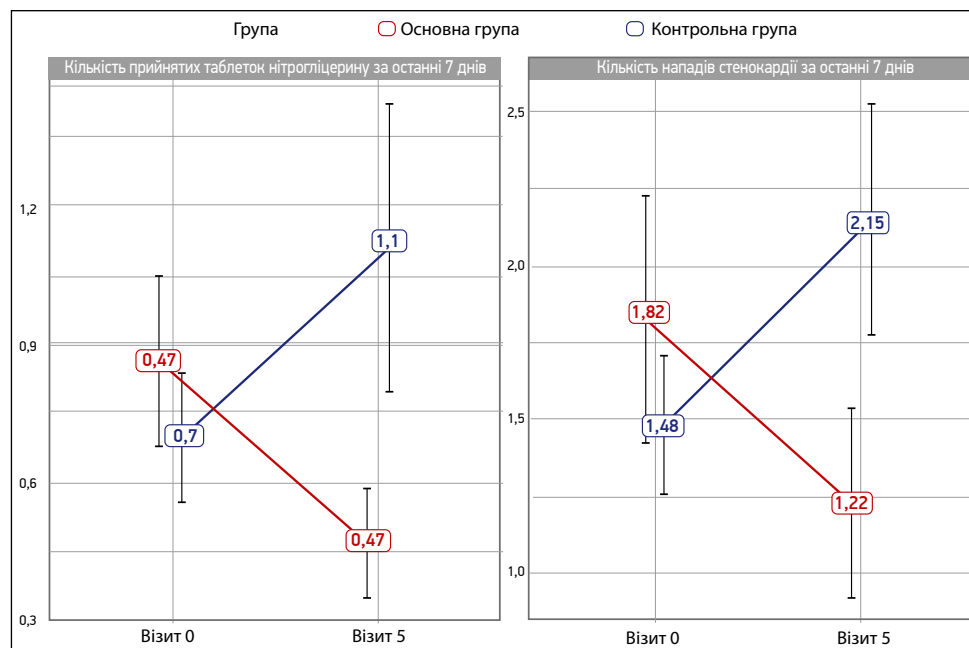


Рис. 2. Динаміка кількості нападів стенокардії та прийнятих доз нітрогліцерину за даними щоденників пацієнтів (популяція PP)

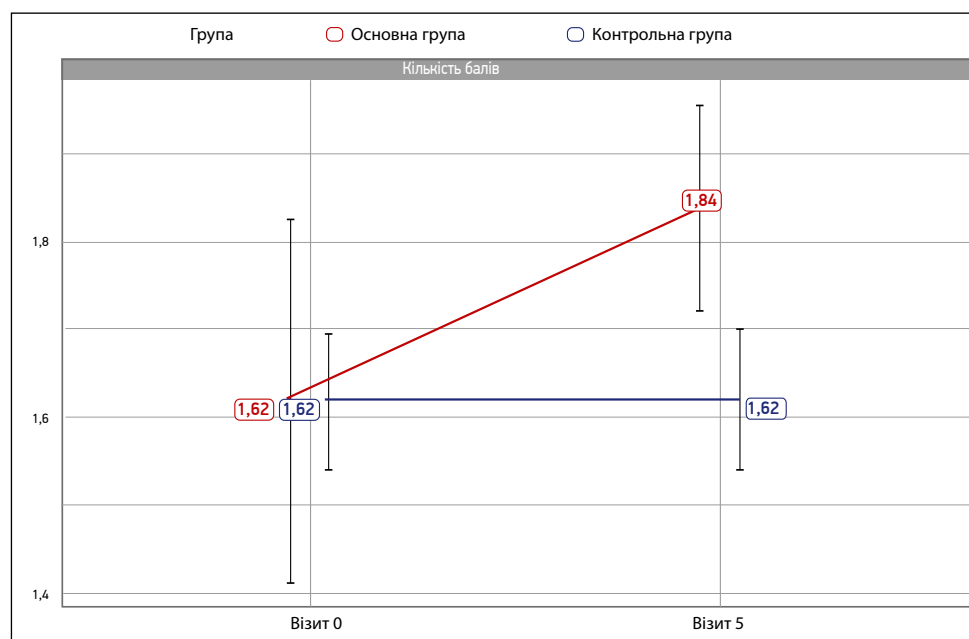


Рис. 3. Динаміка результатів оцінки якості життя за опитувальником HeartQoL (популяція ITT)

лише на стандартному лікуванні показник підвищився.

5. Підвищення оцінки якості життя за опитувальником HeartQoL порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів, які отримували Тіворель, а також середня різниця збільшення оцінки якості життя між групами терапії (у популяції ITT) (рис. 3).

Інші вторинні критерії ефективності включали: кількість пацієнтів, у яких частота нападів стенокардії на тиждень скоротилася на 50% після курсу лікування порівняно з вихідним рівнем; кількість хворих, у яких досягнуте зменшення прийнятих таблеток нітрогліцерину на тиждень на 50% після закінчення курсу терапії порівняно з вихідним рівнем (рис. 2); зміну значення дисперсії QT, числа шлуночкових, надшлуночкових та змішаних порушень ритму після курсу лікування порівняно з базовим рівнем. За отриманими даними, статистично значимих відмінностей між групами терапії виявлено не було.

Водночас призначення комбінованої терапії з Тіворелем Аспаратом у хворих на ІХС характеризується прийнятним профілем безпеки, зрівняним із застосуванням лише стандартних препаратів при ІХС, що робить його бажаним компонентом комплексного лікування хворих на ІХС.

Рекомендована схема патогенетичної терапії ІХС включає призначення Тіворелю Аспартату у вигляді розчину для інфузії (флаккон) внутрішньовенно крапельно один раз на добу протягом перших 10 днів (швидкість введення протягом перших 10-15 хв – 10 крапель на хвилину, після чого її можна збільшити до 30 крап./хв) або розчину для перорального застосування по 20 мл двічі на добу протягом 21 дня (згідно з інструкцією для застосування лікарського засобу).

Таким чином, своєчасне призначення комбінованої терапії з препаратом Тіворель Аспартат, що діє на метаболічному рівні, дозволяє досягти кращого клінічного ефекту, запобігти прогресуванню ІХС і розвитку таких ускладнень, як шлуночкові аритмії та блокади серця.

ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Ухвалений закон щодо недопущення призначення ліків під впливом фінансових стимулів

Верховна Рада України ухвалила проєкт Закону «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо удосконалення обмежень для медичних, фармацевтичних працівників та фахівців з реабілітації під час здійснення ними професійної діяльності». Законопроект розроблено МОЗ із метою виконання Державної антикорупційної програми на 2023-2025 рр.

Документ забороняє лікарям, фармацевтам та фахівцям з реабілітації призначати ліки, медвироби чи допоміжні засоби реабілітації під впливом прямих або непрямих фінансових стимулів, а саме:

- отримання сувенірної та брендованої продукції;
- премій, бонусів, подарунків;
- повернення частини коштів за призначення;
- участі в конкурсах, лотереях, подіях від фармпредставників в обмін на призначення.

За словами Віктора Ляшка, міністра охорони здоров'я України, це – важливий крок на шляху підвищення якості лікування та рівня довіри до медичної системи загалом. Прозорість, відсутність фінансових стимулів і персональної вигоди є запорукою об'єктивності рекомендацій, які надають лікарі, фармацевти та фахівці з реабілітації. Для прикладу: МОЗ активно розвиває систему реабілітації у сфері охорони здоров'я, ці послуги надаються безоплатно в межах програми медичних гарантій, і вартість послуг, яку компенсує держава медзакладам, є ринковою. Водночас останнє дослідження проєкту USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» свідчить, що 17% неформальних платежів, здійснюваних пацієнтами в лікарні, стосувалися умовно кращого засобу реабілітації порівняно з тим, що надається державою. Це є наслідком недобросовісної промоції, що ґрунтується на чиемусь фінансовому інтересі та яку зупиняє прийняття даного законопроекту.

Також під заборону підпадає виписування препаратів на бланках, які містять рекламну інформацію чи сприяють контролю частоти призначення. Обмеження поширюватимуться й на медичні вироби та допоміжні засоби реабілітації.

Фармацевти під час відпуску лікарських засобів на прохання покупців будуть зобов'язані надавати достовірну інформацію про наявні аналоги, які можуть бути еквівалентними за своєю дією, складом або ефективністю. Крім того, забороняється приховувати інформацію про ліки з аналогічною діючою речовиною за нижчою ціною, керуючись власною вигодою.

Визначений порядок перевезення медичного канабісу територією України

Кабінет Міністрів України вніс зміни до Порядку перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Відтепер у документі визначені правила транспортування Україною конопель для медичних цілей, рослинної субстанції канабісу

та виготовлених із них лікарських засобів (далі – медичний канабіс), а також оформлення необхідних документів.

Перевозити медичний канабіс зможуть суб'єкти господарювання усіх форм власності за наявності у них ліцензії на перевезення:

- наркотичних засобів;
- психотропних речовин;
- прекурсорів.

Робити це можна буде на замовлення чи самим суб'єктам господарювання, які мають ліцензію на виробництво, виготовлення та/або використання медичних конопель. Ще одна обов'язкова умова – забезпечення схоронності вантажу. Відповідальність за це і за конфіденційність інформації про перевезення нестиме керівник суб'єкта господарювання. До охорони кожного перевезення мають бути залучені державні охоронні компанії, які дотримуватимуться умов охорони цінних вантажів.

При перевезенні рослинної субстанції канабісу або вироблених з неї лікарських засобів, якщо кількість діючої речовини перевищує 10 л (кг), таке авто має бути обладнане супутниковими системами контролю з реєстрацією та моніторингом маршруту. Це дозволяє ідентифікувати та встановлювати місцеперебування автомобіля.

Перевозити менш як 10 л (кг) лікарських засобів із медичного канабісу в межах міста чи області можна буде без залучення охоронної компанії, а питання охорони вантажу під час перевезення має забезпечити керівник суб'єкта господарювання.

Вантаж можна буде перевозити лише автомобільним або повітряним транспортом. Пересилання медичного канабісу в поштових відправленнях або залізничним транспортом заборонене.

Перевезення здійснюватиметься у супроводі уповноваженої особи, призначеної керівником суб'єкта господарювання. Факт отримання вантажу підтверджуватиме товарно-транспортна накладна із зазначенням реєстраційного номера автомобільного транспортного засобу, яку підписує уповноважена особа. Ця особа вестиме облік перевезеного вантажу із зазначенням у спеціальному журналі (у паперовій та/або електронній формі):

- загальної маси;
- кількості місць;
- кінцевого пункту призначення;
- номера і дати підписання товарно-транспортної накладної;
- коду згідно з ЄДРПОУ;
- найменування вантажоодержувача.

Таким чином, оновлений Порядок гарантуватиме безпечне і контрольоване перевезення медичного канабісу територією України.

За матеріалами moz.gov.ua

Коморбідний пацієнт із фібриляцією передсердь та патологією шлунково-кишкового тракту

За матеріалами XIV науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України (15-17 травня 2024 року)

У межах визначної наукової події провідні українські фахівці розглянули актуальні питання ведення пацієнтів із порушеннями серцевого ритму, зокрема фібриляцією передсердь (ФП). Ця патологія є потенційно небезпечною аритмією, яка частіше зустрічається у хворих із коморбідностями та потребує залучення лікаря різного фаху для досягнення успіху в терапії. Своїми думками з цього приводу поділилися Олег Сергійович Сичов, д.мед.н., професор, керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), та Олена Миколаївна Романова, к.мед.н., старша наукова співробітниця ННЦ.

Олег Сергійович зауважив, що сьогодні для пацієнтів із ФП характерна значна коморбідність. За статистичними даними, серед супутніх станів у 72% осіб із ФП зустрічається артеріальна гіпертензія, у 46% – серцева недостатність, у 32% – ішемічна хвороба серця, у 21% – цукровий діабет та у 14% – цереброваскулярні захворювання.

Олена Миколаївна звернула увагу на особливості ведення коморбідного пацієнта із ФП та гастропатологією. Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і печінки значно поширені серед осіб із ФП, у зв'язку з чим їх також відносять до предикторів розвитку ФП. Цьому сприяє наявність таких патогенетичних механізмів, як метаболічні порушення, вегетативна дисфункція та запалення, що мають взаємо-направлений зв'язок (Michelle et al., 2019).

Сеульський консенсус 2020 р. щодо діагностики та лікування гастроєзофагіальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) показав, що остання є поширеною причиною «клубка в горлі», хронічного кашлю, болю у прекардіальній ділянці, порушень серцевого ритму. У ретроспективному дослідженні тривалістю два роки у 904 пацієнтів із ФП за нормальної коронарної ангиограми при ендоскопії було виявлено ГЕРХ у 48,2% (Jung et al., 2023).

ГЕРХ – поширене захворювання і часто маскує кардіальний біль. Було висунуте припущення про потенційний зв'язок між ГЕРХ і розвитком ФП через анатомічно близьке розташування стравоходу та лівого передсердя. Клініцисти мають враховувати можливу кореляцію між ГЕРХ та ФП.

Також пані Олена зауважила, що при веденні пацієнта із ГЕРХ важливо враховувати вплив лікарських засобів, які приймає пацієнт. Застосування окремих ефективних препаратів, таких як домперидон, ондансетрон і цизаприд, пов'язане із несприятливими профілями безпеки з боку серцево-судинної (СС) системи за рахунок пролонгації інтервалу QT та виникнення медикаментозно-індукованих аритмій (Giudicessi et al., 2018).

Професор Сичов наголосив, що сьогодні при менеджменті пацієнтів із ФП лікарі керуються настановою Європейського товариства кардіологів (ESC, 2020). Відповідно до рекомендацій, застосовується алгоритм «АВС», який був названий за першими літерами від «The Atrial fibrillation Better Care» («Найкраще ведення пацієнтів із ФП»):

- А (Anticoagulation / Avoid stroke) – антикоагуляція / профілактика інсульту;
- В (Better symptom management) – кращий контроль симптомів;
- С (Cardiovascular and Comorbidity optimization) – супутні захворювання / контроль факторів СС-ризiku.

Одним із найважливіших завдань при веденні пацієнтів із ФП є контроль ритму і частоти серцевих скорочень (ЧСС). У разі його відсутності приблизно у 4% хворих на ФП розвивається тахікардитична кардіоміопатія протягом року. Згідно із сучасними рекомендаціями щодо контролю ЧСС у пацієнтів із ФП, β-блокатори, дилтіазем або верапаміл є препаратами першої лінії при фракції викиду лівого шлуночка $\geq 40\%$ і β-блокатори та/або дигоксин – якщо показник становить $< 40\%$ (I, B).

Вибір способу відновлення ритму в осіб із ФП залежить від їх гемодинамічної стабільності. Фармакологічну кардіоверсію при ФП показано лише тромбоемболічного ризику (I, B). З метою медикаментозної кардіоверсії при ФП, що виникла нещодавно, рекомендовано вернакалант внутрішньовенно або пропафенон чи флекаїнід перорально (п/о) (I, A). Невідкладна електрична кардіоверсія застосовується у хворих на ФП із гострою

гемодинамічною нестабільністю або швидким погіршенням гемодинамічного стану (I, B). Пацієнтам із синдромом слабкості синусового вузла, порушеннями атривентрикулярної провідності або подовженим QTc (> 500 мс) фармакологічну кардіоверсію протипоказано, за виключенням ситуації, коли ризики проаритмогенних ефектів та брадикардії враховані (III, C).

У рекомендаціях ESC (2010) запропоновано використовувати підхід «таблетка в кишені» (pill-in-the-pocket). За результатами досліджень, пероральні препарати, такі як пропафенон (Пропанорм®) у дозі 450-600 мг або флекаїнід по 200-300 мг, мають 94% ефективності при використанні пацієнтом в амбулаторних умовах. Таку стратегію може бути застосовано в окремих хворих із виразною симптоматикою та нечастими, від одного разу на місяць до одного разу на рік, епізодами ФП. Для цього необхідно провести скринінг показань і протипоказань та перевірити безпеку використання такої стратегії у стаціонарних чи амбулаторних умовах під наглядом лікаря.

Олена Миколаївна підкреслила важливість термінів початку проведення медикаментозної кардіоверсії при ФП. Терапію рекомендовано ініціювати протягом 12 год від початку порушення ритму, оскільки саме в цей час пацієнт найбільш сприйнятливий до препаратів.

Сьогодні для реалізації підходу «таблетка в кишені» одним із найефективніших засобів є пропафенон (Пропанорм®). Існує декілька схем відновлення синусового ритму із використанням даного препарату. Найкращі статистично значимі результати в реальній клінічній практиці було отримано при застосуванні схеми, запропонованої фахівцями «Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска»: 300 мг пропафенону п/о → через одну годину 150 мг пропафенону п/о → через одну годину 150 мг пропафенону п/о.

Відповідно до схеми застосування препарату Пропанорм® за стратегією «таблетка в кишені», можливе утримання від приймання наступної дози, якщо синусовий ритм відновлено після першої чи другої дози. На рисунку представлені результати національного дослідження щодо ефективності використання Пропанорму за цією стратегією в осіб із ФП.

Були отримані наступні дані щодо відновлення синусового ритму на тлі лікування препаратом Пропанорм® (Сичов О.С., Романова О.М., 2017):

- через одну годину після першої дози синусовий ритм відновився у 54% пацієнтів із ФП;
- після другої дози через дві години від початку терапії – у 60% хворих;
- після трьох доз упродовж 24 год – у 86% пацієнтів.

Згідно з резолюцією Ради експертів Асоціації аритмологів України 2018 р., за ефективності пропафенону під час відновлення синусового ритму і необхідності подальшого протирецидивного лікування рекомендовано постійну підтримувальну антиаритмічну терапію препаратом в оптимальній для пацієнта дозі 150-300 мг

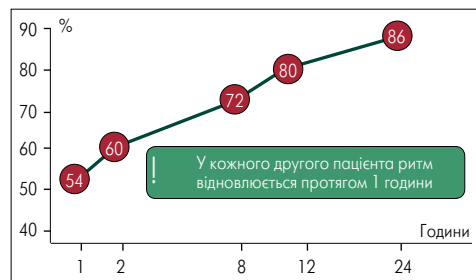


Рисунок. Ефективність використання препарату Пропанорм®

Адаптовано за О.С. Сичов, О.М. Романова (2017)

2-3 рази на добу. Максимальна разова доза пропафенону становить 300 мг, а максимальна добова доза – 900 мг. Пропафенон є оральним антиаритмічним засобом, який також може застосовуватися для утримання синусового ритму після проведення електричної кардіоверсії.

У разі необхідності переведення пацієнта з аміодарону на пропафенон, у 2020 р. Рада експертів запропонувала наступний алгоритм:

1. Припинити застосування аміодарону.
2. Використовувати пропафенон у дозі 150 мг двічі на добу. В цей період, до та протягом 1-2 тижнів після призначення слід провести електрокардіографію (ЕКГ) або голтерівське моніторування ЕКГ для оцінки ЧСС, кількісних і якісних характеристик порушень ритму серця та стану серцевої провідності.
3. Можна збільшити дозу пропафенону до 150 мг тричі на добу через 7-14 днів під контролем ЕКГ.

Підсумовуючи, варто зазначити, що у пацієнтів із ФП спостерігається значний спектр коморбідних станів. Захворювання ШКТ та ФП мають спільні фактори ризику, тому цілком реалістичним є припущення, що лікування захворювань ШКТ або печінки знижує частоту виникнення ФП та покращує її клінічний перебіг.

Використання підходу «АВС» для поліпшення результатів у пацієнтів із ФП збільшує



О.С. Сичов



О.М. Романова

прихильність до лікування на 21% та знижує ризик смерті від усіх причин на 58%, виникнення кровотеч – на 31%, частоту летальних випадків від СС-події – на 63%, від ішемічного інсульту – на 45%.

Пропафенон (Пропанорм®) є одним із найефективніших пероральних антиаритмічних препаратів, який можна застосовувати як для реалізації алгоритму «таблетка в кишені» у хворих на ФП, так і для збереження синусового ритму після проведення медикаментозної або електричної кардіоверсії.

Підготувала Ірина Климась



ПРОПАНОРМ® ПРОПАФЕНОН

Česká
jakost



Безпека при тривалому застосуванні¹



Швидкість настання ефекту^{2,3}



Зручність застосування - можливість застосування в стратегії «таблетка в кишені»⁴



Включений у європейські та національні рекомендації⁴



1. Багатоцентрове відкрите рандомізоване проспективне порівняльне дослідження ПРОСТОР.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пропанорм.
3. Згідно дії діючих речовин Flecainide, РП №UA/15559/01/02 від 08.07.2021, Amiodarone, РП № UA/1438/02/01 від 15.07.2021
4. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Призначене для медичних та фармацевтичних працівників для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

PRO.MED.CS
Praha a.s.



ЛІВАЗО

ПІТАВАСТАТИН • 1 мг, 2 мг, 4 мг

Відмінний вибір для лікування дисліпідемії у пацієнтів із високим ризиком цукрового діабету, переддіабетом та з цукровим діабетом 2 типу*



* Banash et al. Cardiovascular Diabetology 2022 (21:263). <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01684-5>.

Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я. Лівазо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 1 мг. Р.п. в Україні №UA/11963/01/01, термін дії необмежений. Лівазо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2 мг. Р.п. в Україні №UA/11963/01/02, термін дії необмежений. Лівазо, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 4 мг. Р.п. в Україні № UA/11963/01/03, термін дії необмежений. **Характеристика та лікувальні властивості.** Лівазо застосовується для зниження підвищеного загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЦ); дорослим пацієнтам з первинною гіперхолестеринемією, в тому числі гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і комбінованою (змішаною) дисліпідемією, коли відповідь на дієту та іншу немедикаментозну терапію є недостатньою. Діюча речовина пітавастатин відноситься до групи гіполіпідемічних засобів, інгібіторів ГМГ КоА-редуктази. Пітавастатин конкурентно інгібує ГМГ КоА-редуктазу, обмежуючи швидкість дії ферменту в біосинтезі холестерину, та інгібує синтез холестерину в печінці, що знижує секрецію ЛПНЦ у кров та рівень тригліцеридів у плазмі. Лівазо підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). **Можлива побічна дія:** головний біль, запор, діарея, диспепсія, нудота, міалгія, артралгія, анемія, анорексія; безсоння, запаморочення, дисгевзія, сонливість, гіпестезія, дзвін у вухах, біль у животі, сухість у роті, блювання, підвищення активності трансаміназ, свербіж, висипання, м'язові спазми, полакція, астения, нездужання, втома, периферичний набряк, міопатія, рабдоміоліз та ін. Для докладної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску лікарських засобів.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Рекордати Аіленд Лтд, Ірландія. **Виробники:** П'єр Фабре Медікаман Продюксон, Франція та Рекордати Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія.

Затверджено до друку: вересень 2024 р.

ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»: вул. Глибочицька, 40, м. Київ, 04050. Тел.: (044) 3511863.

 RECORDATI

Сучасні методи корекції дисліпідемії при цукровому діабеті

За матеріалами науково-практичної конференції «Метаболічний синдром як фактор ризику серцево-судинних захворювань» (26 лютого 2024 року)

Дисліпідемія є однією з основних причин серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Також вона створює значний додатковий ризик несприятливих наслідків для осіб із вже наявним ССЗ. Про сучасні тенденції щодо прогностичних факторів ризику дисліпідемії та методів його корекції розповідає завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професорка Віра Йосипівна Целуйко.

Глікований гемоглобін та функція нирок як чинники ризику

В останніх рекомендаціях щодо менеджменту пацієнтів із ССЗ та ЦД Європейського товариства кардіологів (ESC) та настанові з лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) Американської асоціації серця (АНА) визначено чотири групи серцево-судинного (СС) ризику в осіб із ЦД (Marx et al., 2023; Virani et al., 2023). Дуже високому СС-ризикові відповідають пацієнти, в яких наявні ССЗ, значні ураження органів, а також ризик понад 20% за шкалою SCORE2-Diabetes. Відсутність ознак дуже високого ризику та показник за шкалою SCORE2-Diabetes 10-20% характеризує хворих групи високого ризику, 5-10% – середнього ризику, а <5% – низького.

До сучасної шкали SCORE2-Diabetes, окрім класичних факторів ризику, як-от вік, стать, куріння, систолічний артеріальний тиск і загальний холестерин (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), наразі додані ознаки, що є специфічними саме для ЦД:

- вік на момент діагностування ЦД – чим раніше, тим гірше;
- глікований гемоглобін (HbA_{1c});
- розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ).

Ця модель відкалібрована для чотирьох кластерів країн (низький, помірний, високий і дуже високий ризик ССЗ) із використанням аналогічної методології алгоритмів SCORE2 і SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP). Як відомо, Україна є країною дуже високого ризику, оскільки хворих на ЦД із низьким ризиком майже немає. Якщо людина віком >45 років має ЦД – вона вже не є пацієнтом групи низького ризику та потребує призначення статинів.

Рівень HbA_{1c} та рШКФ введено до шкали ризику СС-ускладнень хворих на ЦД не випадково. Зв'язок між неліпідними залишковими факторами ризику та СС-подіями у пацієнтів зі стабільною ІХС оцінювали у проспективному багатоцентровому відкритому дослідженні REAL-CAD. Прогностичний вплив зазначених чинників ризику, включно з артеріальним тиском, показником глюкози та функцією нирок, вивчали у 8743 хворих, які досягли ХС ЛПНЩ <100 мг/дл через шість місяців після терапії пітавастатином. Медіана віку учасників становила 68±8,2 року, а середній рівень ХС ЛПНЩ – 84,4±18 мг/дл. Кожен фактор ризику класифікували за ступенем тяжкості. Первинними наслідками були смерть від ССЗ, нефатальний інфаркт міокарда (ІМ), нефатальний ішемічний інсульт і нестабільна стенокардія, що потребували екстреної госпіталізації.

Результати показали, що якщо на тлі нормалізованого ХС ЛПНЩ зберігається рШКФ ≤60 мл/хв/1,72 м², ймовірність первинних наслідків (смерті від ССЗ тощо) зростає майже вдвічі (у 1,92 раза). Комбінація рШКФ ≤60 мл/хв/1,72 м² та HbA_{1c} ≥6% також асоціювалася із найвищим ризиком смерті від усіх причин на рівні 2,42.

Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів зі стабільною ІХС, які отримували лікування пітавастатином і досягли рекомендованих рівнів ХС ЛПНЩ, рШКФ та HbA_{1c} були незалежно пов'язані з побічними ефектами. Це свідчить про те, що функція нирок і контроль глікемії можуть бути залишковими неліпідними терапевтичними цільовими показниками після лікування статинами (Kamiya et al., 2024).

Пітавастатин у профілактиці ЦД

Контроль HbA_{1c} є надзвичайно важливим. Відомо, що статини значно відрізняються за своїм впливом на метаболізм глюкози та, зрештою, на ЦД. Широко визнано, що СС-переваги, пов'язані з використанням різних ліків, значно переважають ризики ЦД. Однак ефект різних статинів на параметри глікемії може впливати на вибір препарату в осіб із факторами ризику ЦД. Єдиним статином, який здатний поліпшувати метаболічні показники, а саме знижувати HbA_{1c}, є пітавастатин. Це єдиний статин, який

довів свою достовірність щодо здатності зменшувати кількість нових випадків ЦД порівняно із плацебо. На відміну від інших, пітавастатин підвищує рівень адипонектину, що, своєю чергою, знижує резистентність до інсуліну та поліпшує секрецію інсуліну.

За даними досліджень, при прийманні пітавастатину, лікарського засобу Лівазо (таблеток, вкритих плівковою оболонкою), знижується рівень HbA_{1c}. Таким чином, препарат може бути сприятливим варіантом лікування дисліпідемії для пацієнтів із ЦД 2-го типу або ризиком його розвитку. Пітавастатин зменшує кількість нових випадків ЦД і може застосовуватися у дозі 1-2 мг/добу для профілактики вперше виявленого ЦД в осіб зі зниженою толерантністю до глюкози (Odawara et al., 2013).

Вплив пітавастатину на новий ЦД порівняно з аторвастатином і розувастатином оцінювали за допомогою мережевого аналізу 10 реальних баз даних (n=14 605 368). Метою було виявлення нових користувачів пітавастатину, аторвастатину або розувастатину (аторвастатин + розувастатин) протягом ≥180 днів без попереднього ЦД. Метааналіз продемонстрував, що пітавастатин суттєвіше знижував ризик нового випадку ЦД порівняно з комбінацією аторвастатин + розувастатин. Також пітавастатин корелював із меншою ймовірністю нового ЦД, ніж аторвастатин або розувастатин низької та помірної інтенсивності (рис. 1) (Seo et al., 2022).

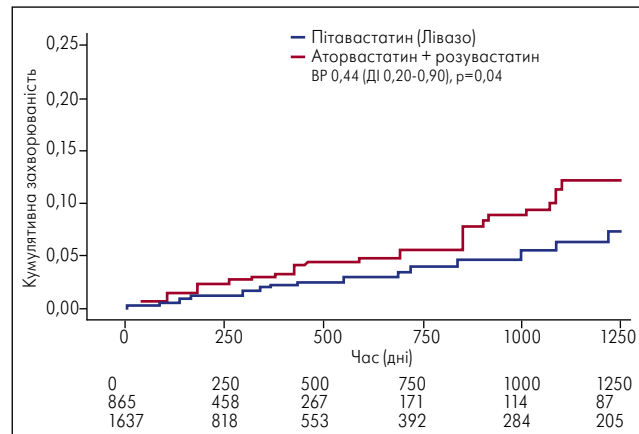


Рис. 1. Кумулятивна частота нових випадків ЦД у групі пітавастатину та аторвастатину з розувастатином
Примітки: BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.
Адаптовано за Seo et al. (2022)

Таким чином, пітавастатин (Лівазо) асоційований із нижчим ризиком нових випадків ЦД, ніж аторвастатин або розувастатин у пацієнтів, які нещодавно отримували статини. Відповідно, пітавастатин є препаратом вибору для хворих зі значною ймовірністю розвитку ЦД (обтяженою спадковістю, метаболічним синдромом тощо), оскільки його призначення дозволить відтермінувати розвиток ЦД. Також пітавастатин (Лівазо) – єдиний статин, здатний зменшувати нові випадки ЦД навіть порівняно із плацебо при лікуванні дисліпідемії.

Важливість досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ЦД

СС-ризик розподіляється у пацієнтів із ЦД 2-го типу наступним чином: дуже високий ризик відповідає рівню ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл), високий – менш ніж 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл), середній – до 2,6 ммоль/л (<100 мг/дл). Що стосується алгоритму лікування дисліпідемії, важливо не просто призначити статини, а досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ. У цьому може бути корисною комбінована терапія. Відповідно до рекомендацій ESC щодо менеджменту ССЗ у пацієнтів із ЦД, першим кроком є призначення статину в максимально переносимій дозі, потім за потреби додається езетиміб, а у разі неефективності терапії – інгібітор пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9) (Marx et al., 2023).

Важливість досягнення цільового рівня на статинотерапії у 4400 пацієнтів із/без ЦД вивчали у дослідженні LODESTAR.



В.Й. Целуйко

Середній вік учасників становив 65 років, частка чоловіків складала 72%, 33% мали ЦД на початковому рівні. Пацієнти з ІХС були випадковим чином розподілені для отримання стратегії «від лікування до цільового рівня» (ХС ЛПНЩ 50-70 мг/дл, або 1,3-1,8 ммоль/л) чи високоінтенсивної статинотерапії. Первинним результатом була 3-річна комбінована кінцева точка: смерть від усіх причин, ІМ, інсульт або коронарна ревазкуляризація. Вторинними результатами були кінцеві точки безпеки.

За отриманими даними, не спостерігалось суттєвої різниці у хворих без ЦД, які мали цільовий чи недоцільовий рівень, на тлі лікування статинами високої інтенсивності. Серед пацієнтів із ЦД мала місце достовірна різниця (майже у 10%) тільки за рахунок досягнення цільового рівня (Lee et al., 2023).

Монотерапію пітавастатином можна рекомендувати пацієнтам із ЦД, яким потрібно знизити рівень ХС ЛПНЩ на 40-50% від вихідного рівня. Пітавастатин у дозі 4 мг/добу знижує ХС ЛПНЩ приблизно на 44% (діапазон – 43-47%).

Згідно з результатами рандомізованих контрольованих досліджень, рівень ліпідів крові у пацієнтів з ІХС можна значно знизити за допомогою комбінації пітавастатину та езетимібу. За даними метааналізу дев'яти рандомізованих контрольованих випробувань (n=2586), присвяченого об'єктивній оцінці ефективності й безпеки пітавастатину та езетимібу для зниження рівня ліпідів у крові, комбінація пітавастатин + езетиміб виявилася ефективнішою щодо поліпшення ліпідного обміну і значного зниження рівнів ХС ЛПНЩ, ХС та тригліцеридів у сироватці крові у пацієнтів із ЦД, ніж лише пітавастатин (Cai et al., 2023).

Початок статинотерапії та ризик захворювання нирок у пацієнтів із ЦД

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є незалежним фактором для призначення статинів, особливо в осіб із ЦД. Застосування статинів сприяє зменшенню нових випадків ХХН, а за її наявності статини можуть гальмувати прогресування.

У багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні було встановлено зв'язок між початком статинотерапії та результатами з боку нирок у пацієнтів віком ≥40 років із ЦД 2-го типу. Хворих на ХХН і тих, хто вже приймав статини, не включили у випробування. Первинним результатом був розвиток діабетичної хвороби нирок, що визначали як сукупність ниркової дисфункції (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м² та зниження від вихідного рівня >25%) і протеїнурії (співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі ≥30 мг/г та підвищення від базового рівня 50%), що зберігається протягом щонайменше 90 днів. Вторинні результати включали погіршення функції нирок (стійке зниження рШКФ >40%) (Chou et al., 2023).

Серед 7272 осіб, які отримували статини, та 12 586 тих, хто їх не приймав, початок статинотерапії був пов'язаний із нижчим ризиком виникнення діабетичної хвороби нирок та погіршення функції нирок. Результати були зіставними в учасників, які мали різні прояви дисліпідемії та застосовували різні статини. У пацієнтів на інтенсивній статинотерапії (досягнення ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л, або 70 мг/дл) спостерігався нижчий ризик розвитку діабетичної хвороби нирок, ніж у групі неадекватного контролю ліпідів (ХС ЛПНЩ ≥3,4 ммоль/л, або 130 мг/дл).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Таким чином, початок лікування статинами у пацієнтів із ЦД 2-го типу асоційований із меншою імовірністю розвитку захворювання нирок, особливо у разі інтенсивного контролю ХС ЛПНЩ. Отже, старт лікування статинами може бути ефективним і розумним підходом для запобігання патологіям нирок в осіб із ЦД 2-го типу.

Ефекти пітавастатину щодо впливу на рШКФ вивчали у 958 гіперхолестеринемічних пацієнтів із ХХН (рШКФ <60 мл/хв/1,73 м²). На тлі приймання препарату рШКФ підвищилася на 2,4 та 5,6 мл/хв/1,73 м² через три місяці й два роки терапії відповідно (Kimura et al., 2010).

Оптимізація лікування статинами в осіб із діагностованим ЦД

У дослідженні впливу статинів на первинне ССЗ взяли участь майже 200 тис. хворих на ЦД 2-го типу, яких набирали протягом близько 12 років, залежно від дози, класу та інтенсивності застосування препаратів (Yu et al., 2023). Пацієнти приймали різні статини або не приймали взагалі. За результатами, пітавастатин (Лівазо) продемонстрував найнижчий ризик ССЗ серед різних класів статинів, впевнено випереджаючи розувастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин і ловастатин (рис. 2). Окрім того, вища кумулятивна добова доза статину на рік була пов'язана із меншою імовірністю ССЗ в осіб із ЦД 2-го типу. Своєю чергою вища інтенсивність щоденної дози статину корелювала із нижчим ризиком ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Пацієнти, які взагалі не приймали статини, мали значний ризик розвитку ускладнень, який був на 40% вищим, ніж у тих, хто отримував пітавастатин.

Це дослідження підкреслює важливість використання статинів для зниження ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також значення дози, класу та інтенсивності застосування статинів (Yu et al., 2023).

Отже, вибір статину в пацієнтів із ЦД має значення. Це перше дослідження, яке показало, що вплив на прогноз в осіб із ЦД залежить від того, який саме статин призначено. Пітавастатин (Лівазо) виявився найефективнішим у первинній профілактиці ССЗ у хворих на ЦД.

Пітавастатин: унікальний метаболічний профіль і краща переносимість

Пітавастатин (Лівазо) характеризується сприятливим профілем безпеки. Кількість побічних ефектів при його застосуванні значно менша, ніж на тлі інших статинів (Ramadan, 2022). Пітавастатин (Лівазо) відрізняється унікальним шляхом метаболізму (Fici et al., 2021).

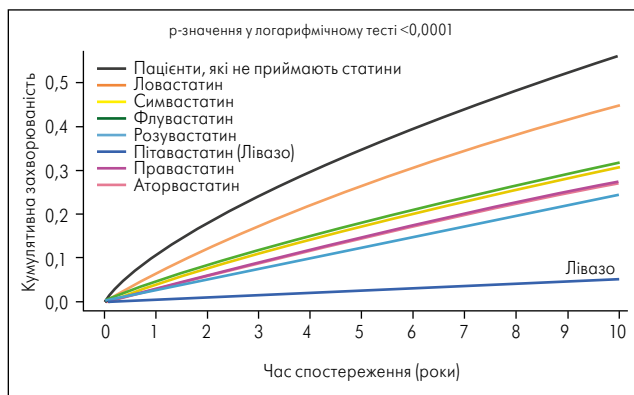


Рис. 2. Кумулятивні криві Каплана – Майєра для первинного ССЗ при вивченні різних класів статинів у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Адаптовано за Yu et al. (2023)

Він не метаболізується через систему цитохромів Р-450, а має інший шлях метаболізму, що забезпечує переваги для коморбідних пацієнтів при використанні одночасно декількох препаратів. Оскільки пітавастатин й інші ліки не заважають один одному, не зменшують або не збільшують біодоступність, знижується ризик розвитку несприятливих реакцій. Відповідно, пітавастатин (Лівазо) має зменшений потенціал для медикаментозних взаємодій. Водночас варто уникати одночасного застосування пітавастатину, алопуринолу та валсартану (Negishi et al., 2022).

Перспективні дослідження пітавастатину

Відповідно до сучасних рекомендацій, у разі ІМ слід призначати виключно статини високої інтенсивності. Однак варто відзначити наявні дані, що при застосуванні аторвастатину й пітавастатину у хворих на ІМ за тривалості спостереження три роки не було достовірної різниці між препаратами (Choi et al., 2022).

Сьогодні продовжуються дослідження позитивного впливу пітавастатину за різних супутніх захворювань. Зокрема, у 2023 р. Управління за контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) схвалило застосування пітавастатину для профілактики СС- ускладнень у ВІЛ-інфікованих хворих (Grinspoon et al., 2023).

Також вже доступна велика кількість доказів щодо сприятливого ефекту пітавастатину (Лівазо) в онкології. У майбутньому це може розширити показання в осіб із різними видами раку. На додаток, наявні результати досліджень щодо позитивного використання пітавастатину у хворих на гепатоцелюлярну карциному, лімфобластну лейкемію, рак шийки матки, карциному шкіри, плоскоклітинну

карциному порожнини рота тощо (Kharouba et al., 2022; Kim et al., 2023). Загалом за результатами досліджень *in vitro* та *in vivo*, пітавастатин (Лівазо) має багатообіцяючу потужну протипухлинну дію. Тому в разі наявності онкопатології, варто переглянути призначення статину на користь пітавастатину.

Окрім того, застосування статинів достовірно зменшує випадки хвороби печінки, а саме фіброзу, цирозу, карциноми та потреби в трансплантації печінки (Sharma et al., 2024).

Пітавастатин проявляє властивості бронхомодулятора, ймовірно, за рахунок додаткових плейотропних ефектів та/або зміцнення імунітету. Тож у майбутньому інгаляційний пітавастатин може відігравати корисну роль у зменшенні обструктивних захворювань дихальних шляхів. До того ж пітавастатин підсилює фунгіцидні властивості флуконазолу шляхом пригнічення біосинтезу убихінону та генерації активних форм кисню, що відкриває нові можливості у профілактиці та лікуванні інвазивних грибкових інфекцій (Li et al., 2024).

Висновки

Згідно із сучасними рекомендаціями, введено нові додаткові параметри до шкали ризику СС-ускладнень у хворих на ЦД: вік на момент діагностування ЦД, рівень НbA_{1c} та рШКФ, оскільки за поганих результатів вони підвищують імовірність смерті майже у 2-2,5 рази. Пітавастатин (Лівазо) – єдиний статин, здатний знижувати рівень НbA_{1c} і поліпшувати метаболічні показники, що є суттєвою перевагою порівняно з аторвастатином та розувастатином. Також він знижує ризик розвитку ЦД навіть порівняно із плацебо при лікуванні дисліпідемії. Тому пітавастатин (Лівазо) – аргументований вибір у пацієнтів із метаболічним синдромом і ризиком виникнення ЦД.

Окрім того, пітавастатин (Лівазо) виявився ефективнішим у первинній профілактиці ССЗ у хворих на ЦД, ніж аторвастатин і розувастатин. Унікальний метаболізм пітавастатину (Лівазо) забезпечує найнижчу частоту побічних дій, кращу переносимість та зменшений потенціал для медикаментозних взаємодій.

Нові дослідження впливу пітавастатину за участю лікарського засобу Лівазо (таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 1, 2 та 4 мг) постійно тривають. Виявлено позитивний ефект препарату в пацієнтів із ВІЛ, онкологією, патологією бронхів тощо.

Пітавастатин – діюча речовина лікарського засобу Лівазо, власником якого в Україні є компанія «Рекордаті Аїленд Лтд» (Ірландія).

Підготувала **Олександра Демецька**



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

МОЗ продовжує посилювати заклади охорони здоров'я енергетичним обладнанням

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України разом із партнерами продовжує працювати над підсиленням українських медичних закладів енергетичним обладнанням. Це дозволить забезпечити безперебійну роботу лікарень у випадку аварійних відключень електроенергії та в умовах щоденних обстрілів й атак росії на енергетичну систему України.

Загалом українські лікарні забезпечені 11820 генераторами для безперебійного електроживлення. Також вже близько 90 українських закладів охорони здоров'я мають сонячні станції, більшість із яких – з акумуляторами. Вони встановлені коштом різноманітних програм, благодійних фондів, урядів інших країн тощо. Загалом до кінця року передбачається оснащення 200 закладів охорони здоров'я сонячними станціями.

Лише протягом цього року в багатьох регіонах України тривало оснащення лікарень енергетичним обладнанням коштом місцевих бюджетів та за допомоги благодійних фондів.

Серед прикладів такої успішної співпраці – сонячна електростанція потужністю 80 кВт, яку встановили у Ніжинському міському пологовому будинку. Обладнання працює разом з акумуляторами, які накопичують електроенергію. Вартість сонячної електростанції становить понад 4,3 млн гривень. Проект реалізовано БФ Yellowblue Force Foundation за підтримки МОЗ України, у співпраці з ГО «Екоклуб» за фінансової підтримки Pfizer Foundation (у співпраці з Leleka Foundation).

У Броварській багатопрофільній клінічній лікарні, що на Київщині, встановлено сонячну електростанцію потужністю 24 кВт. Обладнання працює разом із системою резервного живлення, яке становить 28,8 кВт. Проект реалізовано завдяки спільним зусиллям МОЗ, БФ RePower Ukraine, компаніями SMA Solar Technology AG, SolarPower Europe, Solar Support Ukraine та місцевої влади.

Також цього року на будівлі поліклінічного та терапевтичного відділень Бориславської центральної міської лікарні, що на Львівщині, встановили гібридну сонячну станцію разом із системами збереження енергії. Загальна потужність станції – 30 кВт.

Ще 178 сонячних панелей було встановлено на головному корпусі Криворізької міської лікарні №16, що на Дніпропетровщині. Загальна потужність системи сонячної станції становить 40 кВт.

Ще у трьох медзакладах Вінниччини встановили сонячні електростанції. Йдеться про Центр матері та дитини, Вінницьку міську клінічну лікарню № 1 та Вінницьку міську клінічну лікарню № 3. Загальна потужність кожної зі станцій – 60 кВт.

Також триває реалізація спільного проекту МОЗ, Міністерства енергетики України та Європейської комісії «Промінь надії». У межах проекту Україна отримала 5876 сонячних панелей. Наразі перші 20 закладів охорони здоров'я вже проходять обстеження для визначення можливості подальшого монтажу та проектування сонячних станцій.

Триває підготовка до реалізації ще одного спільного проекту МОЗ України і Світового банку «Зміцнення системи охорони здоров'я та збереження життя» (HEAL Ukraine). У межах проекту в 130 закладах первинної медичної допомоги у різних областях України встановлять фотовольтаїчні електростанції. Наразі триває процедура підготовки лікарень до їх встановлення.

Доцільно зазначити, що завдяки енергетичному обладнанню пацієнти обов'язково отримуватимуть медичні послуги незалежно від аварійних чи планових відключень електроенергії. Це гарантуватиме більшу енергетичну безпеку закладу та його стабільну роботу.

Також встановлення сонячного енергетичного обладнання дасть змогу медзакладам використовувати сонячну енергію як джерело живлення та накопичувати її. Це дозволить значно економити видатки на електроенергію та спрямувати ці кошти на інші потреби медзакладів.

Відповідно до внесених змін до Закону України щодо відновлення та зеленої трансформації енергетичної системи України, медзаклади зможуть реалізовувати механізм активного споживача електроенергії.

Лікарні виробляють електроенергію для власних потреб. Однак тепер у години, коли електроенергії вироблятиметься більше, ніж споживатиметься, її надлишок може продаватися у мережу. За орієнтовними оцінками це дасть можливість лікарням зекономити близько 5-10% коштів.

Підсилення українських лікарень триватиме й надалі, аби підвищити стійкість закладів та їх енергонезалежність попри виклики повномасштабної війни.

За матеріалами moz.gov.ua

Л.М. Єна, Л.В. Бевзюк, О.Г. Гаркавенко, О.В. Купраш, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ)

Поліфармація у гериатричній практиці

Поліфармація (ПФ) розглядається як нагальна глобальна проблема охорони здоров'я. Згідно із визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ПФ – це одночасне вживання багатьох медикаментів або призначення надмірної їх кількості, що поширюється на рецептурні й безрецептурні фармпрепарати, традиційні (трави) та/або додаткові ліки.

Види поліфармації

Натепер не існує консенсусу щодо кількісного визначення ПФ: найчастіше це більш ніж 4-5 препаратів, якщо ж мова йде про 10 фармакологічних засобів – ПФ оцінюється як екстремальна або надмірна [33]. На сьогодні запропоновано ідентифікацію високоризикової ПФ (табл. 1). На відміну від поліпрагмації, ПФ не несе виключно негативне навантаження і може бути охарактеризована як обгрунтована і проблематична [40].

Обгрунтованість ПФ

Обгрунтована ПФ

Є множинна патологія, лікування оптимізоване і здійснюється на основі доказової медицини

Проблематична ПФ

Призначення великої кількості препаратів необгрунтоване або бажана вигода від терапії нереалістична
Лікування не базується на наявній доказовій базі
Ризик перевищує переваги терапії
Міжмедикаментозна взаємодія асоційована із ризиком побічних реакцій
Непринятно велика кількість препаратів робить недосяжним бажаний клінічний ефект через відсутність прихильності до лікування

Поширеність та ризики ПФ

Проблема ПФ є гострою у гериатрії через високу поширеність і несприятливі наслідки. Згідно з даними європейського проекту SHARE, в гериатричній популяції використання принаймні п'яти препаратів коливається у межах 26,3-39,9% [22]. Серед поляків літнього віку поширеність ПФ становить 55,3%, екстремальної – 11,1% [24]. У шведському національному дослідженні ПФ сягала 44%, надмірна – 11,7%, при цьому пік надмірного приймання ліків припадав на вік ≥ 90 років – 79,6%, екстремальної – 36,4% [45].

У низці країн ПФ набула величезних масштабів: у південно-корейському дослідженні, яке охопило більш як 31 тис. осіб віком від 65 років, ≥ 6 препаратів застосовували 86,4%, ≥ 11 – 44,9% та 21 – 3% [15]. За останні десятиріччя поширеність ПФ у популяції осіб ≥ 75 років зросла із 54% у 1998 р. до 67% у 2000 р., екстремальної – з 19 до 28% відповідно [14, 24].

Своєю чергою виявлено «ефект виживання»: у найстарших пацієнтів не спостерігалось підвищення рівня ПФ, навпаки, реєструвався зворотний зв'язок між віком і кількістю ліків серед осіб > 85 років [28]. З'ясовано, що консультації спеціалістів підвищують рівень ПФ, особливо надмірної [42]. Рівень ПФ асоційований із інституалізацією: серед мешканців будинків для престарілих (вісім європейських країн) у 24% зареєстровано надмірну ПФ [27].

ПФ пов'язана із несприятливими клінічними наслідками, зростанням частоти побічних реакцій (ПР), взаємодії між ліками та невідповідністю фармакологічного лікування [11, 26, 36]. На додачу, ПФ асоційована із високим ризиком гериатричних синдромів, зокрема падінь, мальнутриції, нетримання сечі, депресії, делірію [3, 34, 37]. ПФ призводить до функціональних порушень і підвищення ризику смертності з-поміж хворих [13, 20]. Також ПФ є добре відомим фактором зниження прихильності до терапії: надмірна кількість ліків веде до недотримання режиму лікування майже у 70% літніх пацієнтів через три місяці після виписки з лікарні [32, 44]. Зі збільшенням кількості приймання препаратів зростає частота лікарських помилок при призначенні медикаментів, що було зареєстровано у первинній ланці охорони здоров'я [16].

Головною причиною застосування великої кількості препаратів вважається мультиморбідність (поліморбідність, множинна патологія) – наявність у індивідуума одночасно двох і більше захворювань. Рівень мультиморбідності драматично зростає із віком [9, 35]. Масштаби мультиморбідності важко переоцінити: її поширеність перевищує таку щодо найчастіших видів патологій [35].

Поліфармація і побічні реакції

За умов старіння населення і зростання потреб у медикаментозній терапії, підвищується частота госпіталізацій на тлі розвитку ПР – 2,4-6,6% [7, 18]. Серед вік-асоційованих факторів, відповідальних за високу поширеність ПР у гериатричних пацієнтів, варто виділити [29]:

- ПФ: загальна кількість ліків, що приймаються щоденно, є важливим фактором ризику госпіталізацій, пов'язаних із ПР;
- зміни фармакокінетики;
- мультиморбідність;
- гериатричні синдроми;
- немічність;
- функціональне зниження.

Ризик ПР становить 13% у разі приймання двох препаратів і зростає до 58 і 82% при використанні п'яти та семи і більше препаратів відповідно [10]. За іншими даними, застосування двох препаратів підвищує ризик ПР у 6% хворих, п'яти – до 50%, десяти – майже у 100% [5].

У США в пацієнтів віком ≥ 65 років ПР розвиваються у 2,4 раза, а пов'язані з ними госпіталізації – у сім разів частіше, ніж у молодших хворих. На вікову групу ≥ 80 років припадає майже половина госпіталізацій через ПР, яким можна було б запобігти, оскільки вони пов'язані з широко застосовуваними лікарськими засобами, як-от антиагреганти (16%), діуретики (16%), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (11%) та антикоагулянти (8%) [43].

Певні групи фармпрепаратів через епідеміологічні (висока частота використання у популяціях), фармакологічні (метаболізм і елімінація) та клінічні (обмеження у зв'язку з патологією, яка звужує область застосування ліків) характеристики знаходяться в ланці факторів ризику ПР. Окрім віку, до найбільш суттєвих чинників ризику ПР відносяться:

- низький рівень здоров'я;
- жіноча стать;
- коморбідність;
- когнітивні порушення;
- депресія.

Алгоритм Naranjo та критерії Уппсальського моніторингового центру ВООЗ найчастіше використовуються для визначення причин ПР. Обидва оцінювальні інструменти мають свої обмеження в гериатрії: так, алгоритм Naranjo не застосовується у разі ПФ та мультиморбідності [17]. Для гериатричного контингенту з метою підвищення безпеки фармакотерапії є різні інструменти, зокрема шкала ризику ПР GerontoNet Study [30]. Найвищий ризик (4 бали) асоційований із надмірною кількістю вживаних медикаментів (табл. 2).

Потенційно невідповідні ліки

Натепер сформовані численні підходи до підвищення безпеки медикаментозної терапії та запобігання розвитку ПР у літніх пацієнтів. Їх вразливість до препаратів певних фармакологічних груп та окремих ліків сприяла створенню

Загалом препаратів	Ознаки ПФ
Від 4 до 9 препаратів та додатково	1. Хоча б один із препаратів відповідає критеріям потенційно невідповідного призначення 2. Є докази потенційної міжмедикаментозної взаємодії або існують клінічні протипоказання 3. Труднощі з прийманням препаратів, включно із проблемами з прихильністю до лікування 4. У медичній документації відсутній або є лише один «великий діагноз» (необгрунтована велика кількість препаратів за відсутності мультиморбідності) 5. Лікування на термінальних стадіях хвороб або за паліативного догляду

Показники	Бали
Супутні захворювання	
≥ 4 коморбідних станів	1
Серцева недостатність	1
Хвороби печінки	1
Кількість медикаментів	
< 5	0
5-7	1
≥ 8	4
Попередні ПР	2
Порушення функції нирок	1

Примітки: порушення функції нирок – за швидкості клубочкової фільтрації 60 мл/хв/1,73 м²; хвороби печінки – підвищення рівня трансаміназ більш ніж удвічі.

концепції потенційно невідповідних медикаментів і практичної імплементації у вигляді різних методів їх ідентифікації [2]. Відомо, що більшість потенційно попереджуваних ПР може бути зменшено на початкових етапах лікування – вибору та призначення препарату. Частоту ПР і пов'язаних із ними госпіталізацій може бути знижено майже вдвічі завдяки униканню застосування потенційно невідповідних лікарських засобів [12].

Із метою оцінки небажаних/неприйнятих препаратів для хворих старшого віку розроблено й імплементовано у практичну діяльність численні методи. Серед них варто відзначити критерії Beer's – перелік ліків трьох категорій: неприйнятних, неприйнятних за певних захворювань/станів і тих, що мають використовуватися з обережністю у літніх пацієнтів. У Німеччині для гериатричної практики регламентовано список PRISCUS. В Ірландії розроблено скринінг невідповідних рецептів для літніх осіб (STOPP) і скринінг показаних, але не призначених ліків (START). Нещодавно прийнятий перелік EU(7)-PIM list, узгоджений гериатрами семи країн. Також це критерії для поліпшення призначення літнім пацієнтам (IPET), індекс відповідності медикаментів (MAI) тощо [6]. Інструменти для ідентифікації потенційно невідповідних ліків можна згрупувати в неявні (на основі судження) та явні (на основі критеріїв) або комбінацію обох підходів [8]. Явні інструменти можна легко застосовувати з/без незначного клінічного оцінювання.

Найбільш вивченим неявним інструментом є критерії Beer's, що були вперше опубліковані 1991 р., періодично оновлюються та офіційно використовуються у межах фармакоаналізу для гериатрів США. Серед явних інструментів найпопулярнішою є система STOPP/START, розроблена в Європі 2008 р. Згідно з даними метааналізу 63 досліджень, призначення потенційно невідповідних медикаментів збільшує на 91% ймовірність госпіталізацій, пов'язаних із ПР, на 60% – функціональне погіршення (здатність до самообслуговування) і на 26% – падіння [21].

Численні дослідження засвідчують неправомірно широке використання потенційно невідповідних препаратів у клінічній практиці. Так, у мультицентровому випробуванні за участю госпіталізованих літніх пацієнтів (середній вік – 84,1 року) на одну особу припадало 10 препаратів для хронічного застосування. Аналіз за критеріями STOPP/START показав, що у 81,5% хворих призначено хоча б один потенційно невідповідний препарат, з яких 35,5% – ліки без відповідної доказової бази: найчастіше (46,6%) необгрунтовано призначали блокатори протонної помпи і бензодіазепіни. Відносно кожного десятому пацієнтові з анамнезом падінь, остеопенією не призначали вітамін D [8].

Препарати із високим ризиком ПР

Препарати із високим ризиком ПР розглядалися в декількох дослідженнях. За результатами австралійського випробування, створено класифікацію медикаментів високого ризику APINCH [25]:

- А – антимікробні;
- Р – калій та інші електроліти;
- І – інсулін;
- N – наркотичні (опіати) і седативні;
- С – хіміотерапевтичні агенти;
- Н – гепарин та інші антикоагулянти.

Неправильне призначення препарату лікарем може бути пов'язане із неточним діагнозом, невідповідними щодо клінічному стану медикаментами, недооцінкою суттєвої медикаментозної взаємодії препаратів, порушенням дозування, прийманням подвійної дози, пропуском дози тощо.

Згідно з даними метааналізу, 21% стаціонарних і 40% амбулаторних пацієнтів призначають хоча би один невідповідний щодо діагностованих патологій препарат [31]. Найчастіше необгрунтовано призначають блокатори протонної помпи, бензодіазепіни тривалої дії, НПЗП, неселективні β -блокатори та трициклічні антидепресанти. У 11% літніх пацієнтів ацетилсаліцилову кислоту помилково призначають як засіб для первинної профілактики, у 9% – бензодіазепіни за наявності епізодів падіння протягом трьох місяців, у 5% – препарати однієї тієї ж фармакологічної групи. У структурі помилок фармакотерапії на пацієнта припадає від 19 до 59%, найвагоміший внесок належить гериатричному контингенту [23]. При цьому істотну роль відіграє неадекватна інформованість пацієнта щодо призначеного препарату.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Приймання ліків немічними пацієнтами

Як відомо, немічність (frailty) асоційована із поганими наслідками, як-от порушення мобільності, госпіталізація, інституалізація та смертність хворих. Діагностика і менеджмент немічних пацієнтів ґрунтується на всебічному геріатричному оцінюванні [1]. Особам із немічністю притаманна поліфармація через мультиморбідність і схильність до розвитку ПР падинь, когнітивних порушень, делірію.

Для цієї категорії хворих обов'язковим є огляд фармакотерапії як складової всебічного геріатричного оцінювання. З цією метою створено спеціальний інструмент STOP Frailtool [19]. Він адресований пацієнтам віком від 65 років, у яких діагностовано кінцеві стадії хронічних патологій, встановлено поганий прогноз щодо 1-річного виживання, є тяжкі функціональні (активність у повсякденному житті) або когнітивні порушення, а також якщо контроль симптомів пріоритетний щодо превенції прогресування хвороби.

Перелік медикаментів для перегляду в немічних хворих з обмеженою тривалістю життя за STOP Frailtool

Гіполіпідемічні препарати
 Антиагреганти
 Нейролептики, антипсихотики
 Мемантин
 Блокатори протонної помпи
 Антагоністи H₂-рецепторів
 Гастроінтестинальні спазмолітики
 Теофілін
 Антагоністи лейкоцитриєнів при хронічній обструктивній хворобі легень
 Кальцієві добавки
 Антирезорбтивні препарати
 Селективні модулятори естрагенових рецепторів для лікування остеопорозу
 НПЗП пролонгованої дії
 Стероїди пролонгованої дії для перорального приймання
 Інгібітори 5-альфа-редуктази
 Альфа-блокатори
 Антагоністи мускарину
 Діабетичні препарати для перорального приймання у монотерапії
 Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) для лікування цукрового діабету
 Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) у лікуванні цукрового діабету
 Системні естрогени для симптомів менопаузи
 Мультивітаміни
 Харчові добавки
 Антибіотики із профілактичною метою

Натепер запропоновано декілька шкал для оцінки ризику 1-річної смертності у мультиморбідних пацієнтів (табл. 3) [39]. Із шести представлених шкал тільки індекс Gagné прогнозує ризик смертності у хворих, які проживають у громаді. Інші оцінки орієнтовані на госпіталізованих пацієнтів.

В ослаблених літніх пацієнтів знижена здатність підтримувати адекватний рівень гідратації. Високий ризик дегідратації в разі важкого блювання, діареї або лихоманки є основою для рекомендацій після уваженої оцінки ризику і користі, тимчасової на 24-48 год відміни таких медикаментів, як: препарати сульфонілсечовини, іАПФ, діуретики, метформін, НПЗП, БРА, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу [4]. У немічних пацієнтів слід прискіпливо зважувати ризик і користь, можливі труднощі з прийманням медикаментів та моніторингом прихильності до лікування у разі, коли йдеться про початок або припинення фармакотерапії.

Медикаменти та підвищений ризик падинь

Ризик падинь суттєво зростає з віком: 30% осіб віком ≥60 років і 50% – 80 років і старше падають хоча б раз на рік. ПФ асоційований із підвищенням ризику падинь. Особливо небезпечними у цьому плані є медикаменти, що впливають на мозок і систему кровообігу, зокрема психотропні засоби вдвічі підвищують ризик падинь. Ліки збільшують схильність до падинь, викликаючи седацію, запаморочення, сплутаність свідомості, гіпоглікемію, вестибулярні й зорові порушення, ортостатичну гіпотензію, порушення постуральної стабільності, дегідратацію, гіпотермію, індукований ліками паркінсонізм [4]. Виділяють три зони ризику падинь,

що корелюють із фармакотерапією, – червону, помаранчеву і жовту (див. далі на сторінці).

Шляхи зниження ПР у геріатрії

Підвищення ефективності безпеки лікування є центральною задачею в медицині. Поряд із загальними положеннями, терапія хворих похилого і старечого віку передбачає певну специфіку [38, 41].

1. Правильний діагноз є ключем до успішного лікування. Наприклад, частою причиною дисліпідемії в похилому віці є гіпотиреоз: корекції може бути досягнуто при замісній гормонотерапії.

2. Профілактичні заходи, зокрема боротьбу зі шкідливими звичками (тютюнокуріння, наркоманія, обмеження фізичної активності тощо), проводять на популяційному й індивідуальному рівнях. У довгостроковій перспективі вони ефективні та, порівняно з фармакотерапією, фінансово менш затратні.

3. Використання немедикаментозних методів. Їх позитивний ефект поширюється на широке коло вік-асоційованої патології та геріатричних синдромів.

4. Аналіз сучасної медикаментозної терапії згідно зі всебічним геріатричним оцінюванням: рецептурні та безрецептурні препарати, дієтичні добавки, трав'яні збори.

5. Оцінка потенційних користі й ризику запланованого лікування. У випадках, коли існує високий ступінь впевненості, що захворювання може минути самостійно, або ризики терапії переважають потенційну користь, можлива вичікувальна стратегія – за західною термінологією «дивитися і чекати» (watch and wait).

6. Використання мінімальної кількості ліків, бажано із доведеною ефективністю. Мінімізація медикаментозного навантаження визначає, за можливості, стартову монотерапію: чим менше ліків, тим нижчий ризик ПР, і легше ідентифікувати причину їх розвитку. Потрібні знання про препарати / фармакологічні групи, показання, протипоказання, медикаментозну взаємодію, найпоширеніші ПР.

7. Запобігання «каскаду» призначень: ПР помилково інтерпретується як погіршення/пооява нових симптомів чи нової хвороби – призначається новий препарат – зростає ризик інших ПР. Бажано використовувати добре знайомі ліки.

8. Ідентифікація потенційно невідповідних (неприйнятних) препаратів за різними критеріями. Рекомендації щодо потенційно невідповідних препаратів базуються здебільшого на когортних ретроспективних дослідженнях, що засвідчує недостатній рівень доказовості. Для зменшення помилок при призначенні препаратів розроблено численні комп'ютерні системи.

9. Застосування мінімально ефективних доз препаратів: починати з малих доз і повільно титрувати (start low and go slow). Мінімізація медикаментозної терапії вкрай важлива у паліативній клініці: стратегія «війни з поліпрагмацією» асоційована зі зменшенням ПР, підвищенням якості життя, економією фінансових витрат. Водночас є доказова база щодо ефективності максимальних доз препаратів у разі певних захворювань. За хронічної серцевої недостатності β-блокатори та іАПФ рекомендують титрувати до цільової дози, в старшому віці бажано повільніша титрація, із меншим приростом наступної дози.

10. Зниження ризику ПР на тлі поліфармації за умов коморбідної патології, зокрема опорно-рухового апарату, досягається призначенням топічних форм – гелей, мазей.

11. Поступовість фармакотерапії – небажані різкі зміни у призначеннях ліків. Заміна препарату має бути обґрунтованою та чітко спланованою з урахуванням тривалості дії скасованого медикаменту та термінів настання ефектів нового препарату, при переході з ін'єкційних форм на пероральні.

12. Взаємодія «лікар – хворий» передбачає:

- обізнаність клініциста щодо попереднього досвіду фармакотерапії: це зменшує ймовірність ПР та виключає призначення малоэффективного препарату;
- інформування пацієнта про очікувані ефекти лікування та методи контролю/самоконтролю (артеріальний тиск, частота пульсу, міжнародне нормалізоване відношення тощо);
- попередження про очікувані ПР, наприклад, виникнення периферичних набряків, що не несуть потенційної загрози, при застосуванні дигідропіридинних антагоністів кальцієвих каналів.

13. Забезпечення високої прихильності до лікування літнього пацієнта:

- надання чітких письмових інструкцій: прихильність до лікування можна підвищити для статинів із 69,8 до 87,7%, антитромботичних засобів – із 83,8 до 91,9%;
- контроль лікування (дати візитів, телефонні дзвінки, патронаж);
- проведення інструктажу з родичами, обслуговуючим персоналом у разі когнітивних порушень, неможливості самообслуговування;
- обговорення фінансової сторони лікування: призначаються препарати із найліпшим профілем ефективності/безпека/ціна.

Медикаменти, асоційовані з підвищеним ризиком падинь

Червона зона – високий ризик

Альфа-блокатори
 Інгібітори АПФ
 Антиангінальні засоби (нітрати, нікорандил)
 Антиепілептичні препарати (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн)
 Антипсихотики (хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, оланзапін, рисперидон, кветіапін)
 Бензодіазепіни
 Бета-блокатори (зокрема очні краплі з тимололом)
 Агоністи центральних α₂-рецепторів (клонідин, моксонідин)
 Агоністи дофамінових рецепторів
 Інгібітори моноаміноксидази (МАО) А і МАО-В
 Седативні антидепресанти
 Інгібітори зворотного захоплення серотоніну
 Z-препарати (зопіклон, золпідем)

Помаранчева зона – помірний ризик

БРА
 Антиаритміки (аміодарон, дигоксин, флекаїнід)
 Антиепілептичні засоби (габапентин, натрію вальпроат)
 Блокатори кальцієвих каналів
 Петльові діуретики (буметанід, фуросемід)
 Міорелаксанти
 Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Жовта зона – можливий ризик

Інгібітори ацетилхолінестерази
 Антиепілептичні засоби (ламотриджин, леветирацетам, прегабалін, топірамат)
 Антипсихотики (прохлорперазин)
 Антигістамінні препарати (хлорфенамін, гідроксизин, прометазин, тримепразин)
 Антихолінергічні ліки (оксибутинін, соліфенацин, толтеродин)

Основні запитання до лікаря перед початком фармакотерапії

Запитання, які слід поставити клініцисту, перш ніж розпочинати медикаментозне лікування:

1. Чи препарат насправді необхідний?
2. До якої фармакологічної групи він належить, і який його механізм дії?
3. Чого можна досягти за допомогою медикаменту?
4. Як оцінити його ефективність?
5. Які дози та терміни застосування препарату?
6. Яка найпростіша терапевтична схема?
7. Чи враховано вік пацієнта, супутню патологію, специфічні геріатричні стани (як-от немічність, падіння, деменція тощо), інші ліки, які можуть вплинути на поглинання, метаболізм чи виведення препарату?
8. Які ПР можуть виникнути, та як цього не допустити?
9. Чи дійсно пацієнт прийматиме ліки?
10. Чи можуть моторні, зорові, когнітивні чи інші порушення вплинути на застосування препарату?
11. Чи здатний пацієнт приймати ліки самостійно або потрібна стороння допомога чи спостереження?
12. Чи потрібно надати додаткові роз'яснення про режим приймання, дію та ПР медикаменту пацієнтові чи членами родини?
13. Чи слід дати письмові вказівки: як-от схема, спосіб застосування (дозування, залежність від вживання їжі), дата наступного візиту?

Висновки

Таким чином, високий рівень мультиморбідності, функціональне зниження, геріатричні синдроми, поширена ПФ, частота і тяжкість ПР на тлі фармакологічної терапії визначають необхідність високої кваліфікації медичного персоналу для забезпечення ефективного та безпечного лікування осіб літнього віку. Окрім традиційних, потрібні спеціальні знання для проведення точної геріатричної діагностики, стратифікації ризику й визначення пріоритетів лікування за умов комплексної патології та наявності геріатричних синдромів. На додаток, важливо виконувати належну оцінку користі/ризiku медикаментозної терапії та контролювати внесення корективів у поточне лікування. Комунікативність і переконливість необхідні для забезпечення взаємодії між лікарем та хворим, а також навчання пацієнтів, родичів або обслуговуючого персоналу.

Медикаментозне лікування не відміняє реалізації немедикаментозних методів із профілактичною та терапевтичною метою, – модифікація способу життя, раціональне харчування та фізична активність високоефективні у всіх вікових групах. Дотримання правил раціонального призначення ліків, обізнаність щодо особливостей їх дії у літніх пацієнтів є запорукою ефективної та безпечної фармакотерапії в геріатричній практиці. Електронні системи підтримання рішень, що імплементуються у практичну діяльність, допомагають уникнути помилок при призначенні препаратів і тим самим знизити ризик розвитку ПР, госпіталізації та смерті у хворих похилого та старечого віку.

Список літератури знаходиться в редакції.



Етацизин

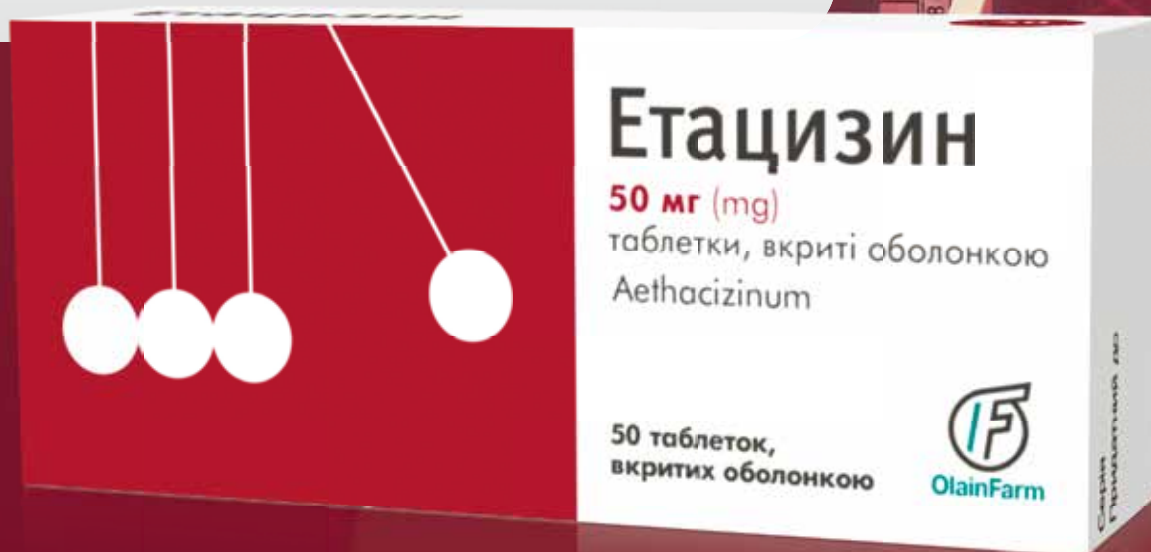
етацизин таблетки 50 мг, № 50



OlainFarm

**ОРИГІНАЛЬНИЙ
АНТИАРИТМІЧНИЙ
ПРЕПАРАТ
№ 1 У КЛАСІ 1С*
З ДОВЕДЕНИМ
ПРОФІЛЕМ БЕЗПЕКИ¹**

- **Ефективний контроль ритму в пацієнтів з аритміями²**
- **Має мінімальний ризик міжлікарської взаємодії³**
- **Рекомендований при вагусумовленій ФП⁴**



ФП – фібриляція передсердь. * Proxima data, Q1 2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського препарату Етацизин, таблетки 50 мг. Наказ МОЗ України від 23.10.2020 р. № 2417, РП № UA/3771/01/01.

2. Сичов О.С., Романова Є.Н., Срібна О.В. Оцінка ефективності та безпеки препарату етацизин у хворих з порушеннями ритму без вираженої органічної патології серця. Аритмологія, 2016, № 3 (19).

3. Сидорова Н.М. Антиаритмічні препарати 1С класу: усвідомлений вибір. Праці Латвійської академії наук. Розділ В, Том 77 (2023), № 2 (743), с. 83-91. DOI: 10.2478/prolas-2023-0012.

4. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. (ред.) Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. 6-те вид., переробл. і доповн. Четверта хвиля, Київ, 2023. 384 с. (С. 266-267.)

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у вигляді індивідуально спрямованої інформації згідно з потребами конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

За підозри на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів ТОВ «Олайнфарм-Україна», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися до Дмитра Савченка, адреса: Україна, 02096, м. Київ, вул. Сімферопольська, 13, кабінет 211, моб.: +380936312296, ел. пошта: dmytro.savchenko@insuvia.com.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: Maryna.Babenko@olainfarm.com.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Олайнфарм-Україна», 03039, м. Київ, проспект В. Лобановського, 119х, офіс 34.

Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Етацизин можна завантажити за цим кодом



Вплив статинів на показники амінотрансфераз і ліпідний профіль у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Сьогодні для лікування дисліпідемії та профілактики серцево-судинного (СС) ризику рекомендовано застосовувати статини. Однак лише 27% пацієнтів із НАЖХП використовують ці препарати для терапії дисліпідемії. До того ж вплив статинів на печінкові ферменти лишається неясним у згаданій групі пацієнтів. Пропонуємо до вашої уваги огляд статті Ho et al. «Effect of statin use on liver enzymes and lipid profile in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)», опублікованої в Journal of Clinical Lipidology (2024; 000: 1-8), в якій наведено доказові дані щодо ефективності й безпеки застосування статинів в осіб із НАЖХП.

Нині НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки, що виникає приблизно у 30% осіб (Zou et al., 2020). Причому цей показник значно вищий в окремих групах хворих високого ризику та становить 30-50% в осіб із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та 80-90% – з ожирінням (Le et al., 2017; Younossi et al., 2019).

Для НАЖХП характерна наявність щонайменше 5% накопичень жиру в печінці, без зловживання алкоголем в анамнезі та інших причин, що зумовлюють ураження печінки (Chalasanani et al., 2018). Це синдромокомплекс, якому притаманне відкладення жиру в печінці (стеатоз) із подальшим розвитком запалення. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) призводить до рубцевих утворень (як-от фіброз і цироз) та, зрештою, прогресує до раку печінки (гепатоцелюлярна карцинома) (Chalasanani et al., 2018).

За даними Об'єднаної мережі обміну органами (UNOS), НАЖХП є другою за поширеністю причиною, що потребує трансплантації печінки після захворювань, пов'язаних із вживанням алкоголю (Wong et al., 2015). Частіше НАЖХП діагностують у пацієнтів віком >50 років, однак сьогодні спостерігається збільшення поширеності НАЖХП серед молодшого населення, що може бути пов'язано зі зростанням частоти ЦД 2-го типу та ожиріння серед цієї популяції (Le et al., 2017). Передбачається, що до 2030 р. неалкогольна хвороба печінки (як причина трансплантації) випередить захворювання печінки, пов'язані з вживанням алкоголю (Wong et al., 2015).

Як відомо, НАЖХП має причинно-наслідковий зв'язок із метаболічним синдромом та ССЗ. Пацієнти з НАЖХП мають удвічі вищий ризик ССЗ порівняно із хворими без неї, а основною причиною смертності в популяції осіб із НАЖХП є ССЗ (Patil et al., 2017; Liu et al., 2019). Так, за даними метааналізу було виявлено зв'язок між НАЖХП і підвищеним ризиком фатальних і нефатальних ССЗ, як-от інфаркт міокарда, стенокардія, ішемічний інсульт або коронарна ревазуляризація (Targher et al., 2016). Крім того, пацієнти із НАЖХП мають підвищений ризик ішемічного інсульту з тяжчим перебігом захворювання та гіршим прогнозом (Abdeldeyem et al., 2017).

Для діагностування НАЖХП найчастіше використовують візуалізаційні методи досліджень, зокрема ультразвукове дослідження (УЗД), яке допомагає виявити стеатоз печінки (Younossi et al., 2019). Нині золотим стандартом діагностики НАЖХП вважається біопсія печінки, але, як зазначають дослідники, вона має певні обмеження щодо ризику розвитку ускладнень (Younossi et al., 2019; Khalifa et al., 2020).

Для прогнозування стеатозу печінки було розроблено кілька неінвазивних методів, як-от оцінювання жирового індексу печінки (FLI) та жирового індексу печінки у жителів США (USFLI). Зокрема, для підрахунку індексів FLI та USFLI використовують антропометричні дані та показники лабораторних аналізів (Bedogni et al., 2006; Ruhl et al., 2015). Для визначення індексу FLI досліджують рівень тригліцеридів (ТГ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТ) крові, індекс маси тіла (ІМТ) та окружність талії (ОТ). Показник FLI >60 вказує на наявність стеатозу печінки із чутливістю та специфічністю 61 і 86% відповідно (Bedogni et al., 2006). Спеціально для багатотетнічного населення США було розроблено індекс USFLI як модифіковану версію FLI. Для визначення індексу USFLI вказують етнічну належність, вік, ГГТ, ОТ, рівень глюкози та інсуліну крові натще. Показник USFLI >30 свідчить про наявність стеатозу печінки із чутливістю та специфічністю 62 і 88% відповідно (Ruhl et al., 2015). Обидва індекси, FLI і USFLI, було

перевірено в кількох когортних дослідженнях, де вони продемонстрували свою надійність (Koechler et al., 2013).

Сьогодні не існує схвалених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) препаратів для терапії НАЖХП (Chalasanani et al., 2018). Лікування пацієнтів із НАЖХП насамперед базується на зміні способу життя з акцентом на зниженні маси тіла в осіб із надмірною вагою та ожирінням, а також на терапії наявних супутніх станів і хвороб (Chalasanani et al., 2018).

Загалом для зниження СС-ризиків та пов'язаної з ССЗ смертності особам із НАЖХП та дисліпідемією рекомендовано використовувати статини (Chalasanani et al., 2018). Проте, за даними досліджень, лікарі первинної ланки та інші спеціалісти часто вагаються, призначаючи статини пацієнтам із НАЖХП (Blais et al., 2016). Найчастішою причиною таких вагань є переконання, що статини можуть завдати ще більшої шкоди печінці у цієї категорії хворих та підвищити рівень печінкових ферментів (Calderon et al., 2010; Athyros et al., 2018). Хоча, за даними сучасних досліджень, статини не лише безпечні для хворих із НАЖХП, але також можуть знизити рівень печінкових ферментів (Doumas et al., 2018; Calderon et al., 2010).

Вплив статинів на печінкові ферменти в пацієнтів із НАЖХП досі лишається предметом занепокоєння серед лікарів усіх спеціальностей. Тому автори вирішили дослідити вплив статинів на показники амінотрансфераз і ліпідний профіль у згаданій когорті осіб, щоб отримати відповідні дані щодо безпеки й користі їх застосування (Blais et al., 2016; Ho et al., 2024).

Матеріали та методи дослідження

Під час виконання дослідження А. Но et al. використали об'єднані дані Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES) за 2009-2018 рр. Файли даних NHANES деідентифіковані та загальнодоступні на офіційному вебсайті (www.cdc.gov).

Це дослідження охоплювало пацієнтів віком >20 років. Діагноз НАЖХП встановлювали за допомогою індексів FLI та USFLI, якщо FLI >60 і USFLI >30. Не були залучені такі групи пацієнтів: ті, хто зловживав алкоголем (>21 та >14 доз на тиждень для чоловіків і жінок відповідно), в яких у крові виявлено поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), РНК вірусу гепатиту С (HCV-RNA), у котрих повторно були антитіла до гепатиту С, які не мали результатів серології щодо гепатитів або даних, необхідних для розрахунку FLI (тригліцеридів, ІМТ, ГГТ та ОТ) або USFLI (як-то раса, вік, ГГТ, ОТ, рівні інсуліну та глюкози в плазмі натще) (Chalasanani et al., 2018).

Учасників залучали до групи застосування статинів, якщо протягом останніх 30 днів вони приймали будь-який із гіполіпідемічних засобів: аторвастатин, симвастатин, флувастатин, ловастатин, розувастатин, правастатин або пітавастатин. Демографічні характеристики охоплювали вік, стать, етнічне походження, ІМТ, ОТ, коморбідні стани, як-то цукровий діабет, гіпертонія, дисліпідемія, ССЗ, зокрема серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, стенокардія, інфаркт міокарда та інсульт, онкологічні захворювання, наявність шкідливих звичок (куріння), сімейний стан, рівень освіти і доходів. Підвищені показники аспаратамінотрансферази (АСТ) визначали за АСТ >40 МО/л, аланінтрансамінази (АЛТ) – АЛТ >40 МО/л, лужної фосфатази (ЛФ) – ЛФ >140 МО/л, ГГТ >55 МО/л (Erstein et al., 1986; Naidu et al., 2023).

Основними досліджуваними показниками були середні відмінності щодо сироваткових показників печінкових

ферментів, зокрема АСТ, АЛТ, ЛФ і ГГТ, у пацієнтів із НАЖХП, які приймали і не приймали статини. Також аналізували ліпідний профіль у підгрупі осіб із НАЖХП і дисліпідемією, середні відмінності щодо ліпідних профілів, зокрема загальний холестерин (ЗХ), ТГ, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів із НАЖХП, які приймали і не приймали статини.

Вихідні характеристики в учасників дослідження двох груп порівнювали за допомогою статистичного аналізу для параметричних і непараметричних критеріїв. Статистичний аналіз виконували за допомогою програми R версії 4.1.2 із пакетом R-survey версії 4.1-1 для розроблення комплексного обстеження NHANES.

Результати дослідження

Початкові характеристики хворих

Після аналізу бази даних NHANES за 2009-2018 рр. у дослідженні взяли участь 2533 пацієнтів із НАЖХП. Серед них 27% осіб отримували терапію статинами. Пацієнти, які приймали статини, переважно були чоловічої статі (58,1%) старшого віку (60,0±0,56 року), білі нелатиноамериканці (75,9%), одружені (66,6%) та мали коморбідні стани: як-то цукровий діабет (43,7%), гіпертонія (71,5%), гіперхолестеринемія (83,1%), ССЗ (52,96%), артрит (53,8%), подагра (12,6%), захворювання шитоподібної залози (19,2%), емфізема (3,59%), онкологія (14,5%). Крім того, серед учасників дослідження було ідентифіковано 1127 осіб, які мали НАЖХП і дисліпідемію, серед яких лише 50,3% отримували статинотерапію.

Вплив статинів на показники амінотрансфераз у пацієнтів із НАЖХП

Як зазначають дослідники, підвищення рівня печінкових ферментів не було пов'язане із застосуванням статинів у пацієнтів із НАЖХП. Навпаки, учасники, які приймали статини, мали значно нижчий рівень АЛТ порівняно із тими, хто їх не застосовував. Скориговані середні значення сироваткових показників АСТ, АЛТ, ЛФ і ГГТ у пацієнтів із НАЖХП серед хворих, які приймали і не приймали статини, були такими: АСТ – 29,6 vs 30,5 МО/л (p=0,539); АЛТ – 32,7 vs 36,2 МО/л (p=0,042); ЛФ – 91,7 vs 91,9 МО/л (p=0,907) і ГГТ – 83,7 vs 83,2 МО/л (p=0,901) відповідно. Крім того, рівні амінотрансфераз були підвищені у більшій частині пацієнтів із НАЖХП у групі неприймання статинів порівняно із тими, хто застосовував гіполіпідемічні засоби: АЛТ – 20,5 vs 9,1% (p<0,001) і АСТ – 9,2 vs 4,7% (p=0,007). Нескоригований середній показник рівня АЛТ також був вищим у групі осіб із НАЖХП, які не приймали статини порівняно з групою їх застосування.

Вплив статинів на ліпідний профіль у пацієнтів із НАЖХП і дисліпідемією

У пацієнтів із НАЖХП і дисліпідемією, які приймали статини, спостерігалось значне зниження рівня ЗХ і ЛПНЩ, порівняно з тими, хто не отримував гіполіпідемічних засобів. Скориговані середні значення рівнів ЗХ і ЛПНЩ між учасниками дослідження, які приймали і не приймали статини, становили 205 мг/дл (~11,37 ммоль/л) vs 234 мг/дл (~13,0 ммоль/л) (p<0,001) і 119 мг/дл (~6,6 ммоль/л) vs 147 мг/дл (~8,15 ммоль/л) (p<0,001) відповідно.

Подібно до загальної популяції хворих на НАЖХП, не було суттєвих відмінностей щодо рівнів АСТ, ЛФ і ГГТ серед осіб, які приймали і не приймали статини. Рівень АЛТ у пацієнтів, які використовували статини, був значно нижчим порівняно із тими, хто не отримував терапії, у субпопуляції пацієнтів із НАЖХП і дисліпідемією.

Узагальнення результатів дослідження

У дослідженні вивчали вплив статинів на сироваткові показники печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, ЛФ і ГГТ) в осіб із НАЖХП, залучаючи реальні дані з бази NHANES за 2009-2018 рр. Результати засвідчили, що застосування статинів не було пов'язане з підвищенням рівня печінкових ферментів у пацієнтів із НАЖХП.

Крім того, серед учасників, які приймали статини, спостерігався значно нижчий рівень АЛТ порівняно із групою, у якій не приймали статинів. Так, у пацієнтів із НАЖХП, які мали підвищений рівень АЛТ, середній рівень АЛТ був значно нижчим у групі застосування статинів, ніж у групі без них.

Цей висновок узгоджується з накопиченими доказовими даними стосовно того, що статинотерапія може сприяти зменшенню стеатозу печінки та запалення в пацієнтів із НАЖХП, що, своєю чергою, покращує показники амінотрансфераз (Nascimbeni et al., 2019).

Також результати дослідження підтвердили, що застосування статинів сприяло поліпшенню рівня ЗХ і ЛПНЩ у пацієнтів із НАЖХП і дисліпідемією. Зокрема, призначення статинотерапії асоціювалося з нижчими рівнями показників ЗХ та ЛПНЩ на 28,9 мг/дл (1,6 ммоль/л) і 27,7 мг/дл (1,53 ммоль/л) відповідно, на відміну від показників у тих, хто не приймав статинів.

Зниження ЗХ і ЛПНЩ було не лише статистично значущим, але й клінічно корисним. Так, за даними попередніх досліджень, зниження на 19,3 мг/дл (~1,07 ммоль/л) рівня ЗХ або ЛПНЩ приводило до зниження ризику розвитку ішемічної хвороби серця від 10,4 до 20% (Reynolds et al., 2008; Law et al., 2003).

Як зазначають дослідники, встановлене зниження рівня ТГ на 12,4 мг/дл (~0,68 ммоль/л) у групі пацієнтів, які приймали статини, що було статистично незначущим порівняно із тими, хто їх не приймав. Завдяки терапії статинами відбулося помірне зниження вмісту ТГ, у середньому на 10-15%. Однак ефективність застосування статинів змінювалася залежно від дози і початкового рівня ТГ. Так, якщо початковий показник ТГ був <250 мг/дл (~13,87 ммоль/л), стійкого ефекту зниження рівня ТГ залежно від дози статинів не спостерігалося (Feingold et al., 2022).

Зважаючи на те що рівні ТГ в учасників були <250 мг/дл (~13,87 ммоль/л), за скоригованих середніх значень рівнів ТГ 221 мг/дл (~12,26 ммоль/л) у групі приймання статинів і 234 мг/дл (~13,0 ммоль/л) у групі без статинів, дослідники не очікували значного впливу на ТГ.

Як відомо, статини різною мірою підвищують ЛПВЩ і аполіпопротеїн А-I, однак рівні ЛПВЩ статистично не відрізнялися в обох групах хворих (McTaggart et al., 2008).

Порівняння отриманих даних з іншими дослідженнями

Представлене дослідження – результат аналізу національної репрезентативної вибірки, яка підтверджує, що застосування статинів було безпечним і не призводило до підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів із НАЖХП (Athyros et al., 2018; Younoszai et al., 2013).

За отриманими даними, у пацієнтів, які приймали статини, значно знизилися рівні АЛТ, ЗХ і ЛПНЩ порівняно

з тими, хто їх не приймав. Переваги статинотерапії, які спостерігали в цьому дослідженні, узгоджувалися з доказовими даними стосовно того, що застосування статинів може покращити рівень печінкових ферментів у сироватці крові та забезпечити захист від ССЗ в осіб із хронічними захворюваннями печінки (Nascimbeni et al., 2019).

У дослідженні GREACE було продемонстровано, що терапія аторвастатином сприяла зниженню рівнів АСТ і АЛТ на 47 і 35% відповідно у пацієнтів із НАЖХП. Більшість учасників дослідження наприкінці 3-річного періоду досягли рівнів АЛТ, АСТ і ГГТ, що відповідали нормі (Athyros et al., 2010).

Результати метааналізу, які охоплювали дані понад 1,2 млн хворих, підтвердили ефективність статинів при НАЖХП. Тож дослідники дійшли висновку, що статинотерапія сприяє значному зниженню рівнів АСТ, АЛТ і ГГТ у пацієнтів із НАЖХП (Fatima et al., 2021).

Крім того, отримані дані додатково засвідчили гіполіпідемічний ефект статинів на ЗХ і ЛПНЩ в осіб із НАЖХП і дисліпідемією (Chalasanani et al., 2018; Arnett et al., 2019). Результати дослідження підтверджують практичні рекомендації Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) щодо терапії статинами в пацієнтів із НАЖХП і дисліпідемією без побоювань щодо індукованого препаратами підвищення рівня трансаміназ крові (Chalasanani et al., 2018).

Обговорення

Дослідження A. Ho et al. має кілька переваг і обмежень. Під час аналізу даних було використано Національну репрезентативну вибірку США. Отже, результати можна узагальнити для різних етнічних категорій дорослого населення. Доведено докази ефективності та безпеки терапії статинами у пацієнтів із НАЖХП, зокрема на підставах реалістичної картини за межами лабораторних чи клінічних досліджень.

Розглядаючи питання ймовірної гепатотоксичності, спричиненої статинами, в осіб із НАЖХП, отримані висновки є важливими для клінічного процесу прийняття рішень і подолання нерациональних сумнівів щодо призначення ліпідознижувальних засобів цій категорії пацієнтів (Blais et al., 2016; Del Ben et al., 2017).

Серед важливих обмежень цього дослідження варто згадати про брак інформації щодо підтвердження діагнозу НАЖХП. До 2017 р. за даними NHANES не було підтвердженого діагнозу НАЖХП медичними експертами на підставі результатів УЗД печінки. Тому в дослідженні використовували індекси FLI та USFLI для оцінювання НАЖХП. Чутливість і специфічність індексів FLI та USFLI для визначення НАЖХП було підтверджено в багатьох когортних і популяційних дослідженнях (Bedogni et al., 2006; Ruhl et al., 2015).

Як відомо, індекс FLI спочатку було розроблено для використання серед італійського населення, тоді як USFLI – адаптовано до даних NHANES, мультиетнічного та національного репрезентативного населення США. Зокрема, ОТ та ГГТ було додано до обох індексів FLI та USFLI.

Відмінності між ними полягали в тому, що FLI містив у своєму алгоритмі ТГ та ІМТ, тоді як індекс USFLI – расову / етнічну належність, вік, рівень глюкози та інсулін натще. Визначаючи відмінності щодо зазначених індексів, дослідження охоплювало лише осіб, які відповідали як FLI >60, так і USFLI >30, щоб підвищити достовірну частоту виявлення пацієнтів із НАЖХП. Точність даних про статинотерапію забезпечено завдяки застосуванню стандартизованих процедур і протоколів під час збору інформації NHANES.

Подальші дослідження із використанням довгострокової бази даних у реальному часі допоможуть додатково вивчити вплив статинотерапії на стан осіб із НАЖХП та/або підтвердити наявні результати з більшою вибіркою пацієнтів із діагнозом НАЖХП за даними УЗД.

Загалом результати представленого випробування засвідчили безпеку застосування статинів у пацієнтів із НАЖХП і дисліпідемією. Аналіз бази даних допоміг краще зрозуміти вплив статинів поза межами суворо контролюваного середовища клінічних досліджень. Це випробування насамперед було спрямоване на розв'язання проблеми щодо недостатнього застосування статинів, що призводить до нестачі вкрай необхідного захисту від ССЗ через високий ризик СС-подій і смерті у пацієнтів із НАЖХП (Athyros et al., 2018; Yebo et al., 2019).

Висновки

Результати дослідження із використанням репрезентативних даних США NHANES у реальному часі за 2009-2018 рр. засвідчили, що терапія статинами не призводила до підвищення рівня амінотрансфераз в осіб із НАЖХП. Пацієнти з НАЖХП і дисліпідемією, які приймали статини, мали значно нижчий рівень ЗХ і ЛПНЩ порівняно з тими учасниками, яким не призначали гіполіпідемічних засобів. Такі висновки підтверджують рекомендації AASLD і заохочують до застосування статинів у пацієнтів із НАЖХП і високим ризиком ССЗ та/або дисліпідемією.

Anh Ho et al. представили важливі доказові дані щодо ефективності та безпеки статинотерапії в пацієнтів із НАЖХП, що сприятиме розв'язанню питання недостатнього призначення статинів у згаданій категорії хворих.

Підготувала Ірина Климась



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Предіабет: як розпізнати загрозливий стан?

Цукровий діабет (ЦД) – це одна з наймасштабніших проблем системи охорони здоров'я. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), кількість хворих на ЦД за останні 40 років зростає вдвічі.

Чи можна запобігти розвитку цього підступного захворювання в себе в майбутньому? Так! Однозначно. Якщо вчасно звернути увагу на певні симптоми, зміни в аналізах і поліпшити спосіб життя.

Що таке предіабет?

Предіабет – це стан, коли людина має підвищений рівень цукру в крові, але нижчий за рекомендований поріг для діагностики ЦД. Термін «предіабет» не є повноцінним діагнозом і використовується замість медичних термінів «порушення глікемії натщесерце» та «порушення толерантності до вуглеводів».

Відповідно до критеріїв Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, норма цукру в крові з вени має становити до 6,0 ммоль/л.

Якщо цей показник коливається від 6,1 до 7 ммоль/л – лікар може діагностувати порушення глікемії натщесерце.

У разі, якщо показник – у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л вимірювання цукру після їди або виконання глюкозотолерантного тесту – це свідчить про порушення толерантності до вуглеводів.

Згідно з актуальними рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), визнаними на міжнародному рівні, предіабет діагностують, якщо цукор натщесерце становить від 5,6 ммоль/л. Проте важливо пам'ятати – хворобу або стан не діагностують лише за одним показником.

Чому виникає предіабет?

На рівень цукру в крові можуть впливати такі чинники:

1. Спосіб життя, зокрема незбалансоване харчування, низька фізична активність, дефіцит сну.
2. Спадковість (наявність ЦД у близьких родичів).

3. Супутні захворювання (ендокринні, серцево-судинні тощо).
4. Приймання деяких медикаментів.
5. Стрес.

Можливі ознаки предіабету

Варто звернути увагу на такі прояви:

- відчуття голоду і спраги більше, ніж зазвичай;
- частіше ходіння до туалету;
- надмірна вага та ожиріння;
- зниження продуктивності;
- більш повільне загоювання ран.

Досить часто симптоми предіабету є не досить виразними. Підвищений рівень цукру в крові є випадковою знахідкою під час щорічного «чекапу» або ж обстеження супутньої патології. Саме тому планові обстеження – правильний і необхідний крок, щоб не прогавити це захворювання.

Як підтримати здоров'я та уникнути переходу предіабету в більш загрозливий стан?

Перший та найдієвіший крок до одужання, як і у випадку із ЦД, – це насамперед зміна способу життя:

1. Збалансоване харчування.
2. Щоденна фізична активність.
3. Здоровий сон (не менш ніж 7 годин на добу).
4. Відмова від куріння та вживання алкоголю.

Найчастіше корекції способу життя вистачає, проте іноді лікар може призначити додаткові препарати, зважаючи на аналізи.

Щоб визначити, чи маєте ви предіабетичний стан, рекомендовано пройти тестування за Фінською шкалою оцінювання ризику цукрового діабету 2-го типу (FINDRISC).

Бережіть себе та своє здоров'я!

Новітні європейські рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з артеріальною гіпертензією: огляд коментарів від провідних експертів

Із 30 серпня по 2 вересня в Лондоні (Велика Британія) відбувся довгоочікуваний серед світової медичної спільноти конгрес Європейського Товариства кардіологів (ESC). Під час заходу обговорювалися важливі зміни у настановах 2024 р. стосовно ведення пацієнтів із різними захворюваннями та станами. Розглянемо ключові оновлення в рекомендаціях ESC щодо лікування артеріальної гіпертензії (АГ) із коментарями провідних експертів, що брали участь в їх розробці.

Оновлені рекомендації ESC (2024) прокоментував **John William Mcevoy** (Ірландія), який звернув увагу на результати дослідження INTERASPIRE та необхідність коректного вимірювання артеріального тиску (АТ) і впливу позаклінічного АТ.

INTERASPIRE – це новітнє міжнародне випробування, що виявило серйозні прогалини у впровадженні стандартів настанови щодо вторинної профілактики та кардіореабілітації серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця. У дослідженні, яке проводилося із 2020 по 2023 рр. у 14 країнах і 6 регіонах ВООЗ, взяли участь понад 4500 хворих, переважно госпіталізованих із гострим серцевим нападом. Було отримано реальні докази щодо нагальної потреби у поліпшенні систем охорони здоров'я для надання ефективних профілактичних заходів, заснованих на доказах.

Rhian Touyz (Велика Британія) представила цілі профілактики та лікування АГ, зазначені у рекомендаціях, як-от:

- поліпшення якості життя;
- зменшення пошкодження органів, опосередкованого АГ;
- профілактика серцево-судинних захворювань (ССЗ), інсульту, ниркової недостатності, судинної деменції;
- запобігання передчасній смерті;
- нефармакологічні та фармакологічні втручання.

Нефармакологічні втручання в межах модифікації способу життя передбачають аеробні вправи 150 хв/тиждень, динамічні/ізометричні тренування з опором, стабільний і здоровий індекс маси тіла (20-25 кг/м²), запровадження здорової дієти (як-то DASH, середземноморська), обмеження споживання натрію (2 г/добу) та алкоголю (<100 г/тиждень, припинення куріння).

Також доповідачка представила схематичне зображення мультифакторної моделі стосовно підвищеного рівня АТ (рисунок).

На додаток, R. Touyz зацентувала увагу присутніх на важливих питаннях фармакотерапії. Так, лікування пацієнтів з АГ доцільно розпочинати з низьких доз подвійної комбінованої терапії, потім застосовувати потрібну комбінацію препаратів у низьких дозах і далі титрувати дозування в бік збільшення. У хворих із підвищеним АТ та зниженим ризиком ССЗ варто розглянути початкову монотерапію за умови систолічного АТ (САТ) ≥ 130 мм рт. ст. Також початкова монотерапія необхідна для пацієнтів з АГ та помірно тяжкою слабкістю, ортостатичною гіпотензією, осіб старечого віку (≥ 85 років). САТ слід лікувати до цільових значень (120-129 мм рт. ст.) протягом трьох місяців.

Якщо антигіпертензивна терапія погано переноситься, і неможливо досягти рівня АТ 120-129 мм рт. ст., доцільно розглянути цільовий показник САТ як «настільки низький, наскільки це розумно досяжно» (принцип ALARA).

Що стосується лікування АГ серед окремих груп пацієнтів, новітні рекомендації наразі включають такі категорії:

- молоді дорослі;
- АГ при вагітності;
- ортостатична гіпотензія;
- ХХН;
- реноваскулярна гіпертензія;
- гостре та короткочасне зниження АТ;
- інші умови (цукровий діабет, ожиріння, захворювання клапанів);
- літні та ослаблені пацієнти;
- стійка (резистентна) АГ.

Спікерка також озвучила принципи терапії АГ в оновлених групах пацієнтів. Так, у літніх хворих (<85 років), які не ослаблені, тактика лікування є такою самою, як для молодших пацієнтів, за умови, що зниження АТ переноситься. В осіб віком ≥ 85 років при помірній/тяжкій слабкості, ортостазі або обмеженій тривалості життя на початку терапії варто розглянути вищий поріг АТ та більш м'які цільові показники.

Крім того, у пацієнтів віком ≥ 85 років за помірної/тяжкої слабкості доцільним може бути застосування блокаторів кальцієвих каналів тривалої дії або блокаторів рецепторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, на відміну від діуретика в низьких дозах.

Якщо в ослаблених хворих вдається досягти зниження рівня АТ, слід розглянути скасування антигіпертензивних препаратів.

У пацієнтів зі стійкою АГ, в яких АТ не контролюється незважаючи використання гіпотензивних засобів 1-ї лінії, необхідно розглянути додавання спіронолактону. Якщо він неефективний або не переноситься, варто розглянути еплеренон. Своєю чергою якщо антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів неефективні або не переносяться, рекомендовано додати β -блокатор (якщо вже не призначено). У разі відсутності контролю АТ, доцільним може виявитися посилене медикаментозне лікування. Також можна розглянути застосування ниркової денервації.

Rosa Maria Bruno (Франція) представила інформацію щодо початку лікування підвищеного АТ. Так, у дорослих хворих із підвищеним АТ та низьким/середнім ризиком ССЗ варто знижувати АТ за допомогою заходів щодо модифікації способу життя. У дорослих пацієнтів із підвищеним АТ ($\geq 130/80$ мм рт. ст.) та високим ризиком ССЗ, після трьох місяців втручання із корекції способу життя, рекомендоване зниження АТ за допомогою фармакологічного лікування. (I, B). У дорослих хворих із підвищеним АТ ($\geq 130/80$ мм рт. ст.) та достатньо високим ризиком ССЗ після трьох місяців корекції способу життя з метою зменшення ймовірності ССЗ необхідне запровадження зниження АТ за допомогою



П.П. Кравчун

фармакологічного лікування (I, A). В осіб з АГ (АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.), незалежно від ризику ССЗ, необхідно негайно запровадити зміни способу життя та медикаментозну терапію (I, A).

Варто зауважити, що завдяки гіпотензивному портфелю препаратів від вітчизняного виробника ТОВ НВФ «Мікрохім», українські лікарі мають усі можливості щодо повноцінного лікування пацієнтів з АГ. До переваг також доцільно віднести значну й різноманітну кількість дозувань серед фіксованих комбінацій основних класів гіпотензивних засобів:

- Ам-Алітер (периндоприл/амлодипін у дозуваннях 4/5 мг; 4/10 мг; 8/5 мг; 8/10 мг відповідно);
- Ін-Алітер (периндоприл/індапамід у дозуваннях 2/0,625 мг; 4/1,25 мг; 8/2,5 мг відповідно);
- Три-Алітер (периндоприл/індапамід/амлодипін у дозуваннях 4/1,25/5 мг; 8/2,5/5 мг; 8/2,5/10 мг відповідно).

Фінальним доповненням до «палітри» комбінацій від «Мікрохім» є новинка, що вийшла цього року, – лікарський засіб Біс-Алітер. Це перший поліп українського виробництва, що містить комбінацію периндоприлу та біспрололу у трьох дозуваннях: 4/5 мг; 8/5 мг; 8/10 мг відповідно.

Комбіновані лікарські засоби родини Алітер є прекрасною альтернативою імпортованим аналогам, що дозволяє підбирати та призначати ці препарати широкому колу пацієнтів з АГ і супутніми патологіями (як-то ішемічна хвороба серця, обструктивні захворювання легень, цукровий діабет тощо). Також перевагою є впевненість в їх наявності в аптеках країни на відміну від можливих перепон у поставках імпорту через митні затримки.

Важливо підкреслити, що надані оновлені рекомендації можуть стати невід'ємним інструментом для українських лікарів при виборі відповідних діагностичних та фармакологічних методів терапії АГ. Своєю чергою фіксовані комбінації з периндоприлом родини Алітер від «Мікрохім» допоможуть досягти поставленої мети щодо нормалізації рівня АТ у пацієнтів.

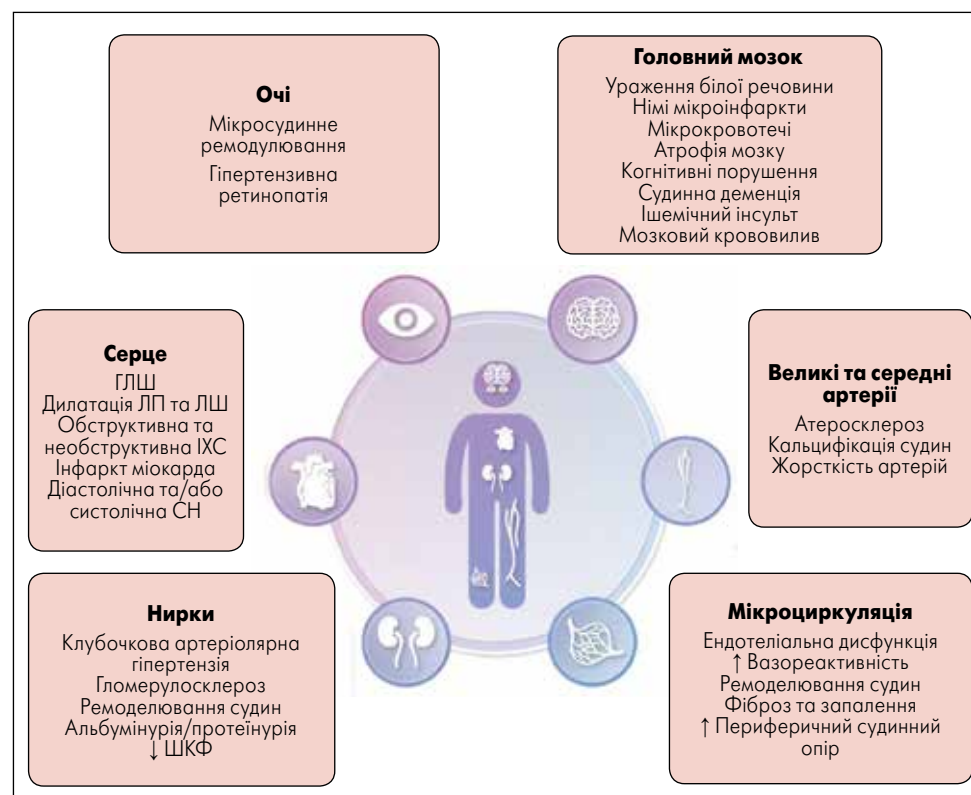


Рисунок. Пошкодження органів і ССЗ на тлі стійкого підвищення АТ і АГ

Примітки: ФП – фібриляція передсердь, ІХС – ішемічна хвороба серця, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ЛП – ліве передсердя, ЛШ – лівий шлуночок, ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка.

АЛІТЕР®



Найбільш повна палітра
комбінацій периндоприлу¹
від українського виробника²

Три-Алітер Р.П UA/17632/01/04; UA/17632/01/03; UA/17632/01/01
Ін-Алітер Р.П UA/17135/01/03; UA/17135/01/02; UA/17135/01/01
Біс-Алітер Р.П UA/19522/01/01; UA/19522/01/03; UA/19522/01/02
Ам-Алітер Р.П UA/17391/01/01; UA/17391/01/04; UA/17391/01/03; UA/17391/01/02

1. Згідно даних роздрібного аудиту Sale Out, Системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplorer»
2. Виробник ТОВ НВФ «Мікрохім»

німесулід
Німесил[®]

**БАГАТОФАКТОРНИЙ
МЕХАНІЗМ ДІЇ
ДЛЯ ПОДОЛАННЯ
РІЗНИХ ТИПІВ
БОЛЮ^{2*}**



**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ
ЗА РЕКОМЕНДАЦІЄЮ ЛІКАРІВ¹**



**Апельсиновий
смак**

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за період квартал 1 2022 – 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку "PharmXplorer" / "Фармстандарт" компанії "Proxima Research".
2. Kress HG, et al. Curr Med Res Opin. 2016;32(1):23-36.
* Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил[®]. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил[®], затверджена наказом МОЗ України № 539 від 23.03.2023, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.
Код UA-NIM-03-2023-V1-print. Дата затвердження 29.05.2023.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**