



Кардіологія

Ревматологія

Кардіохірургія



№ 1 (98)
2025 р.
12 750 примірників*
Передплатний індекс 37639



Докторка медичних наук

Марія Черська

**Хронічний
коронарний
синдром: Update
2024-2025**

Читайте на сторінці **8**



Докторка медичних наук,
професорка

Наталія Сидорова

**Вплив тривоги
на розвиток
серцево-судинних
захворювань**

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
доцент

Сергій Стаднік

**Синдром
обструктивного
апное сну
в кардіологічній
практиці**

Читайте на сторінці **18**



Докторка медичних наук,
професорка

Єлизавета Студіна

**Остеопороз: основи
діагностики
та профілактики**

Читайте на сторінці **31**

Етацизин

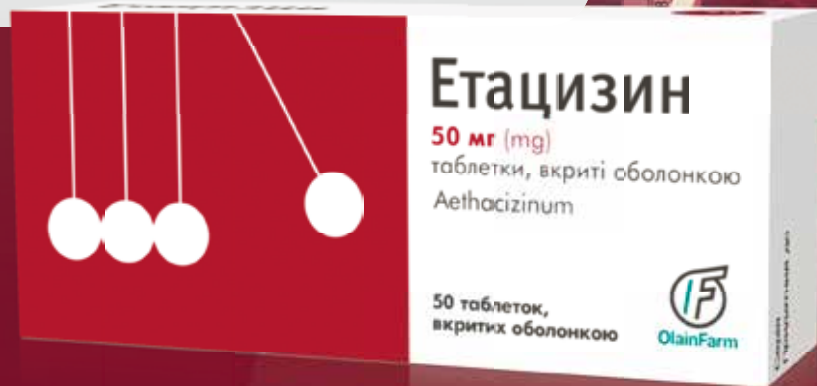
етацизин таблетки 50 мг, № 50



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 вагусзумовленій 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 ІС 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., Лугай 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 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. 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.

ETA24022024UA

Інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Етацизин можна завантажити за цим кодом



ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ та профілактика серцево – судинних захворювань*



РАМІПРИЛ СТАТИСТИЧНО ДОСТОВІРНО ЗМЕНШУЄ ЧАСТОТУ ВИНИКНЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА, СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТІ ТА ІНСУЛЬТУ ЯК ОКРЕМО, ТАК І У КОМБІНАЦІЇ*

Хартил®. Склад: діюча речовина: раміприл; 1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ C09A A05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань. Лікування захворювання нирок. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Спосіб застосування та дози. Препарат для перорального застосування. Препарат Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди. Таблетки Хартил® слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати. Для забезпечення належного введення таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски. Титування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2-4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза препарату Хартил® становить 10 мг на добу. Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту). Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Значний двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Вагітність та планування вагітності та інші. Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Хартил® містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпотензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз та інші*. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Хартил® - АМ. Склад: діючі речовини: раміприл; амлодипін. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09BB07. Показання. Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначають одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. Спосіб застосування та дози. Хартил®-АМ показаний пацієнтам, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремо призначуваними монокомпонентними препаратами в тих же дозах, які рекомендовані для фіксованої комбінації. Хартил®-АМ слід приймати щодня 1 раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Не слід розжовувати або подрібнювати капсулу. Добову дозу можна підвищити до максимальної – 10 мг/10 мг (1 капсула Хартил®-АМ 10 мг/10 мг 1 раз на добу). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридинів, інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту) або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки; артеріальна гіпотензія або гемодинамічно нестабільні стани; застосування протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти; звуження вихідного відділу лівого шлуночка; гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда та інші*. Побічні реакції. Підвищення рівня калію в крові. Головний біль, запаморочення. Артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе.

Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка та інші**. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/13635/01/01, № UA/13636/01/01, № UA/13634/01/02, № UA/13634/01/03.

** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні:

04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Здоров'я. Якість. Життя.

Місце інгібіторів АПФ та блокаторів кальцієвих каналів в оновленій настанові ESC (2024) щодо лікування артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливою глобальною медичною проблемою, оскільки являє собою один із ключових чинників ризику серцево-судинних захворювань і смерті. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), АГ уражає приблизно 1,4 млрд людей у світі, при цьому значна частка осіб не підозрює, що має проблеми з артеріальним тиском (АТ). Тому вчасне виявлення та ефективне лікування цієї патології є критично важливим. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокатори кальцієвих каналів (БКК) є одними з основних класів антигіпертензивних препаратів, що продемонстрували користь та безпеку в контролі АТ і зниженні ризику серцево-судинних (СС) ускладнень.

Поширеність АГ та актуальність проблеми

Згідно із глобальним звітом ВООЗ, упродовж останніх трьох десятиліть кількість дорослих з АГ майже подвоїлася в усьому світі з 650 млн у 1990 р. до 1,3 млрд дорослих у 2019 р. Така ситуація призвела до 10,8 млн смертей щорічно, яких можна було уникнути, і 235 млн років життя, втрачених або прожитих з інвалідністю. Менш ніж половина дорослих (42%) з АГ діагностуються та лікуються. Приблизно в 1 із 5 дорослих (21%) АГ є контрольованою (WHO, 2023).

В Україні ситуація із контролем АТ також залишає бажати кращого. Згідно з даними дослідження STEPS, яке було проведене за підтримки ВООЗ в усьому світі та Україні зокрема, станом на 2019 р. поширеність АГ серед дорослих віком 30–79 років становила 43%. При цьому показник нормалізації АТ (досягнення цільового рівня АТ <140/90 мм рт. ст.) становив лише 14%, що вкрай недостатньо. Така низька ефективність контролю АТ у популяції є ключовим чинником СС-смерті, за яким Україну віднесено до категорії країн із дуже високим СС-ризиком. У 2019 р. кількість летальних випадків від кардіоваскулярних захворювань сягнула 383 тис., 53% з яких сталися через АГ (STEPS, 2019).

Важливість запровадження комплексного підходу до менеджменту хворих

АГ залишається однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Ця багатоаспектна патологія потребує комплексного підходу до лікування. Він поєднує заходи, спрямовані на модифікацію способу життя, що включає збалансоване харчування (зниження споживання солі, жирів, оброблених продуктів та збільшення вживання овочів, фруктів, цільнозернових продуктів), регулярну фізичну активність, контроль ваги, відмову від шкідливих звичок (куріння, споживання алкоголю) та призначення ефективних і безпечних антигіпертензивних засобів з урахуванням ураження органів-мішеней.

Основною метою зниження АТ є запобігання несприятливим СС-наслідкам. Існує чіткий зв'язок між інтенсивністю зниження АТ та відносним і абсолютним зниженням ризику СС-подій у всіх дорослих пацієнтів, незалежно від таких факторів, як (Bidel et al., 2023; Nazarzadeh et al., 2022):

- вік (до 85 років);
- стать;
- раніше виявлені ССЗ;
- цукровий діабет (ЦД);
- фібриляція передсердь.

У чинних настановах рекомендовано застосовувати п'ять класів антигіпертензивних засобів першої лінії для лікування АГ, як-то: іАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), дигідропіридинолі БКК і тіазидні/тіазидоподібні діуретики (хлорталідон та індапамід), оскільки у клінічних дослідженнях вони показали найефективніше зниження АТ та СС-подій (I, A) (Ettehad et al., 2016; Thomopoulos et al., 2015). Коли мова йде про критерії вибору препарату, необхідно зважати на субклінічне ураження органів-мішеней або супутні клінічні стани у кожного конкретного пацієнта.

Переваги комбінованої терапії

Згідно з останніми рекомендаціями щодо лікування АГ (ESC, 2024), для контролю АТ переважна частка пацієнтів потребують приймання більш ніж одного препарату. Ефективність такої терапії щодо зниження АТ опосередкована дією на низку патофізіологічних шляхів, які зумовлюють підвищення АТ. Ще однією перевагою комбінованого лікування є можливість використання менших доз кожного окремого препарату для зниження АТ, що мінімізує появу побічних ефектів (Salam et al., 2019).

Доведено, що навіть низькодозові комбінації є ефективнішими, ніж монотерапія в максимально переносимій дозі. Крім того, комбіновані засоби добре переносяться

та не підвищують ризику гіпотензії навіть у пацієнтів з АГ 1-го ступеня. Показано, що в осіб, які розпочинають лікування АГ одразу із комбінації двох антигіпертензивних препаратів, через рік спостерігається вищий рівень досягнення контролю АТ, ніж у тих, хто стартував із монотерапії (Wald et al., 2009; Egan et al., 2012). За даними великих когортних досліджень, ініціювання лікування з комбінації медикаментів супроводжується нижчою частотою самовільного скасування ліків і меншою імовірністю СС-подій порівняно із початковим застосуванням одного препарату та традиційним ступінчастим підходом до нарощення інтенсивності терапії (Coghao et al., 2011).

Перевагу слід надавати поєднанню блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи іАПФ або БРА із дигідропіридиновим БКК. Винятками для призначення такого лікування є пацієнти віком ≥ 85 років, особи із симптоматичною ортостатичною гіпотензією, помірною чи значною слабкістю та хворі з систолічним (САТ) 120–139 мм рт. ст. або діастолічним АТ (ДАТ) 70–89 мм рт. ст. (I, B) (MacDonald et al., 2017; Egan et al., 2012). Слабкість у похилому та старечому віці пов'язана із негативними наслідками, як-от СС-ускладнення, інвалідність, госпіталізація та смерть. Очікувана поширеність слабкості у популяції осіб віком понад 65 років становить 7–16% і є вищою серед жінок, ніж чоловіків (Rodriguez-Manas et al., 2015; Fried et al., 2001).

Перед початком або посиленням лікування препаратами для зниження АТ рекомендовано провести обстеження на наявність ортостатичної гіпотензії. Немедикаментозні методи є терапією першої лінії при ортостатичній гіпотензії в осіб з АГ у положенні лежачи (I, B) (Raber et al., 2022). У таких хворих слід також замінити антигіпертензивні засоби, які посилюють ортостатичну гіпотензію, на альтернативні ліки, а не просто деінтенсифікувати терапію (I, A) (Grobman et al., 2023; Juraschek et al., 2020).

Інгібітори АПФ у лікуванні АГ

Інгібітори АПФ є найбільш часто показаними і призначуваними препаратами для лікування ниркових і кардіоваскулярних захворювань, включно із серцевою недостатністю, гострим коронарним, нефротичним синдромом, ЦД і АГ (Nasution et al., 2006). Механізм дії цих ліків ґрунтується на блокуванні перетворення ангіотензину I в ангіотензин II – гормон, що викликає звуження судин і підвищення АТ. Це призводить до вазодилатації, зменшення обсягу циркулювальної крові й поліпшення серцевої функції. Серед представників іАПФ на особливу увагу заслуговує раміприл, який довів свої ефективність та безпеку в численних клінічних випробуваннях.

Раміприл – високоліпофільний іАПФ, що дозволяє йому легко проникати у тканини та зв'язувати тканинний АПФ, запобігаючи ураженню органів-мішеней при АГ (Unger et al., 1996). Іншими перевагами раміприлу є швидке настання піку пригнічення АПФ, низька константа дисоціації ізомерного комплексу раміприлату (активного метаболіту раміприлу) з АПФ, яка забезпечує високу тривалість дії, та збалансований шлях виведення (60% – нирками, 40% – через кишечник) (Bunning, 1987).

Результати масштабного дослідження CARE, в якому взяли участь 11 100 пацієнтів, засвідчили чіткий антигіпертензивний ефект добових доз раміприлу 2,5–10 мг. Зниження САТ до рівня ≤ 140 мм рт. ст. або щонайменше на 20 мм рт. ст. відзначалося в 70,4% учасників з ізольованою систолічною АГ, а зниження ДАТ ≤ 90 мм рт. ст. або щонайменше на 10 мм рт. ст. – у 86% (Kaplan, 1996). Необхідно також відзначити, що несприятливі явища (переважно сухий кашель) мали місце лише у 3% пацієнтів, що свідчить про те, що серед усіх іАПФ раміприл має найкращу переносимість. Важливою особливістю раміприлу є його здатність викликати регрес гіпертрофії лівого шлуночка незалежно від впливу на АТ (Lievre et al., 1995; Agabiti-Rosei et al., 1995).

Окрім того, результати випробування NOPE чітко засвідчили, що додавання до стандартного лікування іАПФ раміприлу реально поліпшує прогноз пацієнтів (NOPE Investigators, 2000). У дослідженні взяли участь 9297 пацієнтів групи високого ризику, які мали ЦД і кардіоваскулярні захворювання (АГ – 47% осіб, тобто наявність АГ не була обов'язковою). Отже, іАПФ необхідно призначати й тоді, коли у пацієнта немає АГ, наприклад при ішемічній хворобі серця, з метою покращення прогнозу, а не лише для зниження рівня АТ.

Через 4,5 року незалежна моніторингова група передчасно (за шість місяців до запланованого завершення) зупинила це дослідження, оскільки раміприл продемонстрував достовірну перевагу над плацебо, знижуючи ризик досягнення комбінованої кінцевої точки на 22% ($p=0,0004$), інфаркту міокарда (ІМ) – на 20%, інсульту – на 32%, СС-смерті – на 26%, загальної смертності – на 16%, серцевої недостатності – на 23%, потреби в реваскуляризації – на 15%, нових випадків ЦД – на 34% та клінічно вираженої нефропатії – на 24%.

Варто зазначити, що досить часто постає питання кратності приймання препарату, зокрема в контексті достатньої його ефективності у разі приймання один раз на добу. У субдослідженні NOPE показано, що терапія раміприлом один раз на добу демонструє таку саму ефективність, як і при його двократному застосуванні в тому самому дозуванні (Goyal et al., 2007).

Ефективність та безпека БКК при АГ

БКК діють переважно шляхом блокування надходження кальцію у клітини судинної стінки, що знижує тонус гладкої мускулатури і викликає розширення судин. Хоча всі БКК мають однакову здатність взаємодіяти із вольтаж-залежними трансмембранними кальцієвими каналами L-типу, вони різняться за фармакокінетикою та фармакодинамікою, що впливає на їх ефективність і профіль безпеки (Tocci et al., 2015). Порівняно з іншими дигідропіридиновими препаратами для амлодипіну характерні низький нирковий кліренс (7 мл/хв/мг) і тривалий період напіввиведення (35–50 год) (Faulkner et al., 1986; van Zwieten et al., 1993). Амлодипін має високу біодоступність (60–80%) і зберігає антигіпертензивний ефект впродовж понад 24 год після одноразового застосування пероральної дози, що важливо для дотримання режиму лікування пацієнта (Abernethy, 1992; Fares et al., 2016). Крім того, контроль АТ підтримується навіть у разі пропуску приймання дози, що нерідко трапляється під час терапії АГ (Leenen et al., 1996). Після припинення використання амлодипіну АТ зазвичай повертається до вищого рівня протягом тижня без будь-яких небезпечних рикошетів (Abernethy, 1992).

Відомо, що варіабельність АТ впродовж 24 год є значущим і незалежним фактором ризику СС-захворюваності та смертності (Parati and Schumacher, 2014; Hansen et al., 2010). У низці клінічних випробувань амлодипін продемонстрував свою перевагу над іншими класами антигіпертензивних препаратів щодо впливу на варіабельність АТ впродовж доби (de la Sierra et al., 2021; Stevens et al., 2016).

На додаток, у багатьох відомих дослідженнях спостерігалася користь амлодипіну в межах профілактики розвитку інсульту. Наприклад, за результатами дев'ятих масштабних випробувань, амлодипін знижував частоту інсульту порівняно із плацебо (на 40%), іАПФ (на 18%), БРА (на 16%) та діуретиками або β -блокаторами (на 14%) (Messerli et al., 2006). У дослідженні ASCOT на тлі лікування амлодипіном відносний ризик розвитку інсульту знизився на 23% порівняно із застосуванням атенололу (Dahlof et al., 2005). У кількісному огляді амлодипін також продемонстрував кращий захист від інсульту (16%) та ІМ (17%) порівняно із БРА (Wang et al., 2007). Згідно з метааналізом, який включав 13 досліджень і понад 50 тис. пацієнтів, амлодипін знижував частоту ІМ на 13% порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (Iyengar et al., 2021). Своєю чергою дані дослідження TOMHS підтвердили здатність амлодипіну зменшувати масу міокарда лівого шлуночка (Wang et al., 2006). Зокрема, в АССТ було підтверджено, що амлодипін ефективно та безпечно знижує АТ незалежно від віку, статі чи расової належності пацієнтів (Kloner et al., 1996).

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Користь комбінованого лікування іАПФ та БКК за даними досліджень

Дані різних клінічних досліджень засвідчили ефективність комбінації іАПФ та БКК у пацієнтів з АГ. Так, в ACCOMPLISH Trial (2008) за участю осіб з АГ порівнювали ефективність поєднання іАПФ із тіазидним діуретиком (перша група) та іАПФ із БКК (друга група). Результати підтвердили перевагу комбінації іАПФ і БКК щодо зниження ризику розвитку СС-подій у хворих із високим СС-ризиком (Jamerson, et al., 2008). Проте це не означає, що діуретики взагалі не потрібні. Їх призначення як одного із компонентів антигіпертензивної терапії доцільне за наявності у пацієнта набряків, об'ємозалежних механізмів формування АГ. Проте у ситуації, коли діуретичний ефект не потрібний, основою лікування хворих на АГ все ж таки є комбінація іАПФ і БКК. При її застосуванні відбувається зниження рівня АТ за рахунок синергіїм різного механізму дії препаратів.

У дослідженні INVEST (2003) порівнювали ефективність різних комбінацій антигіпертензивних ліків у пацієнтів з АГ та супутніми захворюваннями. Результати засвідчили, що комбінація іАПФ і БКК асоціювалася із кращим контролем АТ та сприяла зниженню ризику СС-подій (Perine et al., 2003).

Комбінація раміприлу/амлодипіну продемонструвала переваги над монотерапією будь-яким з окремих компонентів. Так, у 19-тижневому проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні АТАР було залучено пацієнтів з АГ 1-2-го ступеня (n= 222), котрі отримували комбінацію раміприлу й амлодипіну в дозі 2,5/2,5 мг або монотерапію амлодипіном у дозі 2,5 мг із подальшим підвищенням дози до 5/5 і 10/10 мг (комбінація) та 5 і 10 мг (монотерапія). Середні показники зниження САТ і ДАТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були достовірно вищими у групі комбінованого лікування, ніж за монотерапії (-20,76±1,25 vs -15,80±1,18 мм рт. ст. та -11,71±0,78 vs -8,61±0,74 мм рт. ст. відповідно; обидва p=0,004). До того ж у групі поєданого застосування раміприлу й амлодипіну спостерігалася нижча частота набряків (7,6 vs 18,7%; p=0,011) (Miranda et al., 2008).

У відкритому проспективному обсерваційному клінічному дослідженні вивчали ефективність та безпеку застосування комбінації раміприлу/амлодипіну за участю 6423 пацієнтів з АГ та ЦД, які не могли досягти цільового рівня АТ. Було продемонстровано, що призначення такого поєднання препаратів асоційоване зі зниженням АТ зі 157,5/91,3±9,6/7,6 до 130,9/79,6±7,4/5,8 мм рт. ст. Через чотири місяці лікування цільових показників АТ досягли 69,8% учасників. Науковці також зафіксували

такі сприятливі метаболічні ефекти при використанні цієї комбінації, як зниження рівня загального холестерину із 5,50±1,13 до 5,20±0,95 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів низької щільності – із 3,20±0,93 до 3,00±0,77 ммоль/л і тригліцеридів – із 2,20±1,14 до 2,00±1,97 ммоль/л, а також збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності з 1,30±0,42 до 1,35±0,30 ммоль/л. На тлі застосування комбінації раміприлу й амлодипіну в пацієнтів з АГ та ЦД також знизилася концентрація глюкози натще (із 7,20±1,88 до 6,70±1,38 ммоль/л) і глікованого гемоглобіну (із 7,90±1,78 до 7,60±1,83%). Фіксовані комбінації препаратів в усіх дозуваннях добре переносилися, побічних ефектів на тлі приймання не спостерігалася (Simonyi, 2016).

Таким чином, поєднання іАПФ та БКК має низку переваг:

- **синергія дії** – комбінація забезпечує суттєвіше зниження АТ, аніж кожен препарат окремо; іАПФ зменшують системний судинний опір, тоді як БКК – об'ємний опір;
- **краща переносимість** – при застосуванні комбінації раміприлу та амлодипіну відзначено нижчий ризик розвитку набряків гомілок за рахунок впливу раміприлу і навіть тенденцію до зменшення виразності сухого кашлю, ніж на тлі монотерапії амлодипіном;
- **ефективніший контроль АТ** – у пацієнтів із резистентною АГ застосування комбінації препаратів забезпечує кращий контроль АТ, сприяючи зниженню ризику СС-ускладнень;
- **ліпша прихильність до лікування** – завдяки застосуванню комбінованого засобу пацієнт приймає меншу кількість таблеток.

Комплаєнс є багатофакторним параметром, на який впливає значна кількість аспектів із боку пацієнта та лікування. Однією із найважливіших стратегій досягнення високої прихильності є спрощення режиму лікування за допомогою застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів (Parati et al., 2021). Порівняння комбінації раміприлу/амлодипіну із монотерапією раміприлом показало, що через рік прихильними до застосування комбінованого препарату залишилися 54%, а раміприлу – лише 30%. Ризик припинення лікування у групі раміприлу був удвічі вищим, аніж на тлі використання фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну (відносний ризик – 2,11; 95% довірчий інтервал 2,05-2,17; p<0,001) (Simonyi, Ferencsi, 2017). Порівняння прихильності до лікування на тлі різних подвійних комбінацій антигіпертензивних засобів також продемонструвало однозначну перевагу раміприлу/амлодипіну (Simonyi et al., 2021).

Згідно з оновленими рекомендаціями ESC (2024), пацієнтам, які отримують комбіновану антигіпертензивну

терапію, доцільно використовувати поєднання препаратів у фіксованих дозах в одній таблетці (I, B) (Gnanenthiran et al., 2022; Sogaio et al., 2010). Зокрема, варто приймати медикаменти у найзручніший для хворого час доби, що сприяє кращій прихильності до лікування (I, B) (Conn et al., 2015).

Таким чином, оновлені рекомендації ESC 2024 р. підкреслюють важливість початку лікування АГ із комбінованою терапією для досягнення оптимальних результатів. Основні аспекти настанови:

1. **Стратегія першої лінії.** Комбінація іАПФ та БКК рекомендована як перша лінія лікування для пацієнтів із високим СС-ризиком, особливо тих, хто не досягає цільового значення АТ на тлі монотерапії.

2. **Індивідуалізація лікування.** Увагу акцентовано на важливості індивідуального підходу до терапії, беручи до уваги супутні захворювання пацієнта.

3. **Регулярний моніторинг АТ.** Наголошено на необхідності постійного моніторингу АТ і корекції терапії в разі потреби.

4. **Інформування пацієнтів.** Важливим є донесення до пацієнтів інформації щодо захворювання та ризиків для здоров'я, які воно несе, а також необхідності регулярного приймання препаратів та контролю АТ.

Висновки

Інгібітори АПФ та БКК є основними класами препаратів, які призначають пацієнтам при АГ. Варіантами вибору для ефективного зниження АТ є іАПФ та БКК та їх комбінація. Комбіноване лікування забезпечує не лише зниження АТ, але й зменшення ймовірності СС-ускладнень. Клінічні дослідження підтверджують ефективність та безпеку поєднання іАПФ та БКК, а оновлені рекомендації ESC (2024) підкреслюють їх значимість у практиці лікарів.

На фармацевтичному ринку України препарат раміприлу представлений під торговою назвою **Хартил®** виробництва компанії «Егіс» (Угорщина), що доступний у дозах 5 та 10 мг. Комбінований препарат **Хартил® АМ** являє собою поєднання раміприлу й амлодипіну, представлене в чотирьох дозових варіаціях: 5/5, 5/10, 10/5 та 10/10 мг. Ця комбінація – іАПФ та БКК – є оптимальним методом лікування АГ відповідно до рекомендацій міжнародних фахових товариств. Поєднання раміприлу й амлодипіну не лише дає можливість досягти цільових показників АТ, але й нівелює найпоширеніші побічні ефекти кожного з окремих компонентів і тим самим покращує прихильність пацієнтів до терапії. Широкий діапазон дозування препарату **Хартил® АМ** забезпечує можливість індивідуального підбору дози для ефективного контролю АТ.

Підготувала **Людмила Суржко**



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Орфанні захворювання: Україна рухається до європейських практик збереження життя

У світі понад 300 млн людей живуть із рідкісними захворюваннями. Рідкісними, або ж орфанними, називають вроджені чи набуті патології, які становлять рідше ніж 1 випадок на 2 тис. населення країни. На сьогодні існує понад 7 тис. рідкісних хвороб, 72% із них – вроджені.

В умовах повномасштабної війни Україна продовжує роботу над розбудовою системи орфанної допомоги відповідно до європейських норм та стандартів. Саме своєчасний початок лікування здатен запобігти розвитку тяжких ускладнень і часто – врятувати життя. Найефективніший спосіб – виявити хворобу при народженні дитини та розпочати лікування до моменту, коли в організмі відбудуться невідворотні зміни.

Три роки тому за підтримки Президента Володимира Зеленського було запроваджено програму розширеного неонатального скринінгу, що дозволяє виявити 21 нозологію орфанних захворювань у новонароджених та своєчасно розпочати лікування до появи симптомів. Для цього лабораторні центри були оснащені новітнім обладнанням та лабораторними інформаційними системами. Послуга проведення неонатального скринінгу є безоплатною.

Дослідження проводять в усіх регіонах України на базі центрів: експертного – НДСЛ «Охматдит» та регіональних, як-то НДСЛ «Охматдит», Львівський обласний клінічний перинатальний центр, Міжобласний центр медичної генетики та пренатальної діагностики (Кривий Ріг), Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр – центр рідкісних (орфанних) захворювань (Харків), за винятком тимчасово окупованих територій. На сьогодні проведено понад 380 тис. обстежень, виявлено 378 підтверджених випадків орфанних захворювань, з яких 54 – спінальна м'язова атрофія.

Зазначимо, що програма неонатального скринінгу – одна із важливих складових концепції розвитку системи надання медичної допомоги орфанним пацієнтам до 2026 р. Наразі триває робота над впровадженням в Україні ресурсу ORPHANET та публікації українського перекладу на інформаційних ресурсах Inserm (www.orphadata.com), імплементації перекладених даних в національне законодавство України як національного класифікатора, що надасть рівні права і можливості всім пацієнтам із рідкісними (орфанними) захворюваннями. Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) системно працює над розвитком мережі референтних орфанних центрів.

Нині 25 референтних центрів, створених на базі 17 закладів охорони здоров'я, забезпечують спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із рідкісними захворюваннями. У таких центрах вони матимуть змогу отримувати необхідну допомогу від мультидисциплінарної команди фахівців у межах одного медичного закладу, які надаватимуть консультації, обстеження та лікарські засоби.

Нагадаємо, що у 2021 р. уряд ухвалив закон про договори керованого доступу. Цей механізм надає пацієнтам безоплатний доступ до інноваційних та дорогіших ліків. Завдяки конфіденційності даних, включно із вартістю і кількістю препаратів, виробники ставлять набагато нижчі від ринкових ціни. Станом на сьогодні МЗУ уклали 14 договорів керованого доступу на закупівлі ліків від низки тяжких хвороб: первинних імунodefіцитів, спінальної м'язової атрофії, гемофільї типів А або В та інших рідкісних патологій.

МОЗ активно посилює міжнародні зв'язки з Європейським Союзом, зокрема зміцнюючи співпрацю у сфері рідкісних захворювань.

Rare Disease HUB Ukraine, започаткований EURORDIS, ECHO та ERN за підтримки МОЗ і Європейської Комісії, розпочав роботу в 2022 р. у Барселоні, а із грудня того ж року був переміщений до НДСЛ «Охматдит» у Києві. Центр допомагає пацієнтам знаходити лікарні та лікарів у Європі та США, а також отримувати доступ до новітніх методів терапії та консультацій фахівців із різних країн. Із 2025 р. проєкт SPMC-2.0 надаватиме українським клініцистам доступ до консультацій ERN.

У 2024 р. Україна долучилася до проєкту JARDIN, що інтегрує європейські довідкові мережі (ERN) у національну систему охорони здоров'я, покращуючи координацію лікування та обмін знаннями. Українські референтні центри вже беруть участь у мережах ERN у сферах неврології, кардіології, імунології тощо.

Також Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» став частиною ІТ-системи ERN, що дозволяє лікарям застосовувати передові практики та підвищувати якість лікування пацієнтів.

Майже всі мережі мають окремі проєкти із підтримки України та вітчизняних спеціалістів.

Україна робить кроки, щоб відповідати європейським стандартам у цій сфері, забезпечуючи належний рівень діагностики й терапії орфанних хвороб.

За матеріалами www.moz.gov.ua

З М І С Т

КАРДІОЛОГІЯ

Місце інгібіторів АПФ та блокаторів кальцієвих каналів в оновленій настанові ESC (2024) щодо лікування артеріальної гіпертензії.....3

Хронічний коронарний синдром: Update 2024-2025

М.С. Черська8

Сучасні аспекти профілактики серцево-судинних захворювань: роль ацетилсаліцилової кислоти 13

Роль розувастатину в профілактиці серцево-судинних захворювань: результати дослідження HOPE-3 22

Роль колхіцину в контролі серцево-судинних захворювань

М.С. Черська24

Оновлена настанова щодо ведення пацієнтів з інфарктом міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій 27

Гострий аортальний синдром: чому своєчасна діагностика є важливою?..... 32

Хронічний коронарний синдром: аспекти антиангінальної терапії відповідно до сучасних рекомендацій та доказової бази 34

Комбінована антигіпертензивна терапія раміприлом та амлодипіном: у чому переваги?..... 36

РЕВМАТОЛОГІЯ

Остеопороз: основи діагностики та профілактики 31

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Переваги статинів у пацієнтів із діабетичною дисліпідемією для профілактики серцево-судинних подій на основі рекомендацій 6

Вплив тривоги на розвиток серцево-судинних захворювань 16

Синдром обструктивного апное сну в кардіологічній практиці

С.М. Стаднік 18

2025 ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ
20-22 ТРАВНЯ
 ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ГалМЕД»

29

ЗА ПІДТРИМКИ:
 • Міністерства охорони здоров'я України
 • Департаменту охорони здоров'я ЛОДЛ
 • Управління охорони здоров'я ЛМР

ІНФОРМАЦІЙНІ ПАРТНЕРИ:

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:
 • VIII СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЕКСПОЗИЦІЯ «РЕАБІЛІТАЦІЯ»

В РАМКАХ ФОРУМУ:
 • науково-практичні конференції;
 • фахові школи;
 • майстер-класи;
 • демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: **Гал-ЕКСПО**®
 АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

www.galexpo.com.ua/galmed/
facebook.com/Lviv.Medical.Forum/
www.instagram.com/galmed.lviv

КНИГА «НОТАТКИ ФАХІВЦЯ З ІНФЕКЦІЙНОГО КОНТРОЛЮ»

РЕЙТИНГ ★★★★★

Нотатки фахівця з інфекційного контролю

СКАНУЙ

ЗАМОВИТИ КНИГУ
HEALTH-UA.COM/LANDING/BOOK

Переваги статинів у пацієнтів із діабетичною дисліпідемією для профілактики серцево-судинних подій на основі рекомендацій

Цукровий діабет (ЦД) представляє одну із ключових проблем у сфері охорони здоров'я в світі. На тлі цієї патології ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) є вдвічі вищою. Своєю чергою дисліпідемія – один із провідних факторів серцево-судинного (СС) ризику, що посилює тягар захворюваності серед пацієнтів із коморбідностями. Підвищений рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та тригліцеридів (ТГ), що супроводжує дисліпідемію, асоційований зі значною ймовірністю СС-ускладнень в осіб із ЦД. Статини є фармакологічним методом вибору із доведеною ефективністю щодо зниження цих показників та ризику СС-подій як у контексті первинної, так і вторинної профілактики. Розглянемо вплив статинів для корекції аномалій ліпідів і кардіопротекції у пацієнтів із ЦД на основі останніх міжнародних рекомендацій.

Необхідність контролю ліпідного профілю

Атеросклеротичні ССЗ являють собою основну причину захворюваності та смертності осіб із ЦД (Parker et al., 2023). До того ж пацієнти із ЦД 2-го типу часто мають надлишок ХС, що підвищує ймовірність розвитку атеросклерозу і серйозних ССЗ – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, фібриляції передсердь, інфаркту міокарда та інсульту, а також захворювань аорти та периферичних артерій. ЦД є провідним чинником ризику хронічної хвороби нирок (ХХН), яка, своєю чергою, пов'язана із виникненням ССЗ (ESC, 2023). Поєднання ЦД із цими супутніми захворюваннями підвищує ризик ССЗ та смерті від усіх причин. До коморбідних станів, які спостерігаються на тлі ЦД і додатково спричиняють розвиток СС-подій, також належать абдомінальне ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки тощо.

На сьогоднішній день запобігання або уповільнення розвитку атеросклеротичних ССЗ у хворих на ЦД підтверджено ефективністю контролю окремих чинників СС-ризiku, зокрема, для оптимізації рівня ХС у крові. Аспекти профілактики атеросклеротичних подій та лікування діабетичної дисліпідемії включають зниження рівня ХС ЛПНЩ і підвищення рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

Комплексний підхід для зниження ризику ускладнень, пов'язаних із ЦД, – основа менеджменту цієї категорії хворих (ADA, 2024). Ключовими його складовими є контроль рівня глікемії, артеріального тиску та ліпідів, а також застосування препаратів, спрямованих на захист СС-системи й нирок.

Модифікація способу життя є невід'ємним компонентом комплексного підходу до ведення осіб із ЦД, що передбачає нормалізацію режиму харчування, зниження ваги (за показаннями) та належну фізичну активність. Втручання щодо зміни способу життя залежать від індивідуальних чинників і потреб пацієнтів. Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA, 2024), необхідно посилити корекцію способу життя та оптимізувати контроль глікемії для осіб із ЦД і підвищеним рівнем ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л) та/або низьким рівнем ХС ЛПВЩ ($< 1,0$ ммоль/л для чоловіків і $< 1,3$ ммоль/л для жінок).

Оскільки дисліпідемія є модифікованим фактором ризику, своєчасні відповідні терапевтичні заходи допоможуть поліпшити стан хворих і зменшити додаткові витрати на здоров'я. Медикаментозну терапію слід розглядати як частину стратегії лікування, якщо рівень ЛПНЩ залишається незмінним через шість місяців (Taher et al., 2024). Вибір лікування при дисліпідемії так само важливий, як і для основного захворювання, оскільки препарати можуть взаємодіяти між собою та ускладнювати загальний стан пацієнта. Індивідуалізоване та зважене лікування разом із ретельним моніторингом має вирішальне значення у веденні осіб із діабетичною дисліпідемією (Jayagopal, Kerkar, 2024).

Статини у профілактиці ССЗ і лікуванні діабетичної дисліпідемії

Високий рівень ХС ЛПНЩ, ХС не-ліпопротеїнів високої щільності (не-ЛПВЩ) і низький рівень ХС ЛПВЩ пов'язані зі значним ризиком СС-подій та смерті у пацієнтів із ЦД і без нього. І навпаки, в осіб із наявним СС-ризиком (включно із хворими на ЦД 2-го типу) має місце зменшення СС-подій та летальних випадків на кожний ммоль зниження ХС ЛПНЩ (ESC, 2023).

Як зазначалося вище, у пацієнтів із ЦД 2-го типу може спостерігатися значне порушення ліпідного обміну, що спричиняє підвищення ризику атеросклеротичних подій. Терапевтичні стратегії передбачають призначення

статинів як частини комплексного підходу в межах первинної профілактики для хворих із підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ та високим кумулятивним 10-річним СС-ризиком за шкалою SCORE (ESC, 2019). Також доступні наразі переконливі дані свідчать про сприятливий вплив статинотерапії щодо зменшення атеросклеротичних наслідків в осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) та без неї (Mihaylova et al., 2012). Зокрема, підтверджено значну ефективність первинної та вторинної профілактики ССЗ атеросклеротичного генезу щодо зниження рівня смертності від ІХС на тлі ЦД (Shepherd et al., 2006). Відповідно, статини є основними препаратами для зниження ХС ЛПНЩ та кардіопротекції в осіб із ЦД.

Механізм дії статинів полягає в інгібуванні ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, який обмежує швидкість синтезу ХС, що призводить до зниження рівня загального ХС у гепатоцитах. Як компенсаторна відповідь, рецептори на поверхні клітинної стінки збільшуються, щоб задовольнити потребу клітини у ХС, що сприяє зменшенню концентрації ЛПНЩ у крові (Charlton-Menys et al., 2009). Також наявні докази, що додатково до зниження рівня ЛПНЩ у крові пацієнтів із коронарним атеросклерозом відбувається регресія бляшок (Bedi et al., 2011).

У настанові ADA (2024) зазначено, що на початку застосування статинів або іншого гіполіпідемічного лікування, через 4-12 тижнів після ініціювання або зміни дозування, а потім щорічно, доцільно виконувати аналіз крові на ліпідний профіль. Це може допомогти контролювати відповідь на терапію та інформувати про приймання ліків. У дорослих пацієнтів із предіабетом або ЦД, які не отримують статини чи іншу гіполіпідемічну терапію, слід перевіряти ліпідний профіль на момент встановлення діагнозу, під час первинного медичного огляду та далі щорічно або частіше, якщо є показання (Rana et al., 2022; Tran et al., 2022).

У канадських рекомендаціях також йдеться про необхідність проведення скринінгу рівнів ліпідів або ліпопротеїнів (натще чи після їжі) у чоловіків і жінок віком від 40 років або в будь-якому віці за наявності одного зі специфічних захворювань, зокрема ЦД (C-CHANGE, 2022). Для вибору оптимальної терапії з метою зменшення серйозних СС-наслідків у чоловіків і жінок віком від 40 до 75 років слід що п'ять років оцінювати СС-ризик із використанням модифікованої фремінгемської шкали ризику (FRS) або серцево-судинної моделі очікуваної тривалості життя (CLEM) (Pearson et al., 2021).

Користь статинів у межах первинної профілактики

Первинна профілактика статинами сприяє значному зниженню СС-захворюваності в осіб із ЦД у короткостроковій та довгостроковій перспективах. Для більшості хворих, яким рекомендовано статини

з метою первинної профілактики атеросклеротичних подій, пороговим є рівень ХС ЛПНЩ $< 2,0$ ммоль/л. Для первинної профілактики доцільно застосувати статини в максимально переносимій дозі (C-CHANGE, 2022).

Для пацієнтів віком 20-39 років із ЦД та додатковими чинниками ризику атеросклеротичного ССЗ рекомендовано розглянути початок застосування статинів на додаток до корекції способу життя (Taylor et al., 2013). Особам із ЦД віком 40-75 років без супутнього атеросклеротичного ССЗ варто призначити статинотерапію помірної інтенсивності на додаток до корекції способу життя. Пацієнтам із ЦД віком 40-75 років із високим СС-ризиком рекомендоване високоінтенсивне лікування статинами для зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та досягнення цільового показника ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л (Goldberg et al., 2020; Mach et al., 2020).

У пацієнтів із ЦД віком від 75 років доцільно розглянути початок лікування статинами помірної інтенсивності після обговорення потенційних переваг і ризиків. У хворих віком > 75 років на ЦД, які вже приймають статини, доцільно продовжувати лікування (Cannon et al., 2015).

У таблиці наведено статини, рекомендовані для застосування у клінічній практиці при веденні пацієнтів із ЦД (ADA, 2024).

Для осіб із ЦД віком 40-75 років із високим СС-ризиком, декількома факторами ризику атеросклеротичних ССЗ та рівнем ХС ЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л варто розглянути додавання езетимібу до лікування статинами у максимально переносимій дозі (Grundy et al., 2019). Користь застосування додаткової терапії езетимібом для зменшення СС-подій у хворих групи високого ризику підтверджено даними досліджень (Khan et al., 2022).

Під час вагітності застосування статинів протипоказане.

Застосування статинів у вторинній профілактиці

Статини являють собою потужну гіполіпідемічну терапію та ефективні як для первинної, так і для вторинної профілактики атеросклеротичних ССЗ. При використанні статинів для вторинної профілактики (в осіб зі встановленими атеросклеротичними ССЗ) пороговим значенням є рівень ХС ЛПНЩ $1,8$ ммоль/л (C-CHANGE, 2022). Оскільки в осіб із ЦД і підтвердженим ССЗ спостерігається підвищення частоти СС-подій, рекомендоване запровадження інтенсивного підходу до лікування (Cannon et al., 2015). У пацієнтів будь-якого віку із ЦД та ССЗ атеросклеротичного походження слід призначити високоінтенсивну статинотерапію на додаток до модифікації способу життя (Sabatine et al., 2017).

Особам із ЦД та атеросклеротичними ССЗ доцільно застосовувати статини високої інтенсивності з метою зниження рівня ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та досягнення цільового ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л (Shepherd et al., 2006).

У канадських рекомендаціях вказано, що якщо за використанням статину в максимально переносимій дозі для первинної й вторинної профілактики рівень ХС ЛПНЩ не знижується $< 2,0$ або $1,8$ ммоль/л, це є показанням для інтенсифікації терапії (C-CHANGE, 2022). Згідно із настановою ADA (2024), якщо не вдається досягти цільових рівнів на тлі застосування статинів у максимально переносимій дозі, рекомендовано додавати езетиміб із доведеною користю. Своєю чергою у європейських рекомендаціях йдеться про те, що пацієнтам із дуже високим СС-ризиком та стійким високим рівнем ХС ЛПНЩ, попри застосування статину в максимально переносимій дозі в комбінації з езетимібом, або із непереносимістю статинів рекомендований інгібітор PCSK9 (ESC, 2023).

Таким чином, у всіх пацієнтів із ССЗ для вторинної профілактики на додаток до відповідних заходів із модифікації способу життя слід використовувати високоінтенсивну статинотерапію. Якщо у хворих спостерігається непереносимість високоінтенсивного лікування статинами, необхідно призначити ці препарати в максимально переносимій дозі. В європейській настанові зазначено, що у разі непереносимості статинів у будь-якій дозі варто розглянути можливість додавання інгібітора PCSK9 до езетимібу (ESC, 2023).

Таблиця. **Рекомендовані статини високої та помірної інтенсивності для лікування пацієнтів із ЦД**

| Високоінтенсивна статинотерапія (зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$) | Помірноінтенсивна статинотерапія (зниження ХС ЛПНЩ на 30-49%) |
|--|--|
| Аторвастатин, 40-80 мг/добу Розувастатин, 20-40 мг/добу | Аторвастатин, 10-20 мг/добу Розувастатин, 5-10 мг/добу Симвастатин, 20-40 мг/добу Правастатин, 40-80 мг/добу Ловастатин, 40 мг/добу Флувастатин пролонгованого вивільнення, 80 мг/добу Пітавастатин, 1-4 мг/добу |

Адаптовано за ADA (2024)

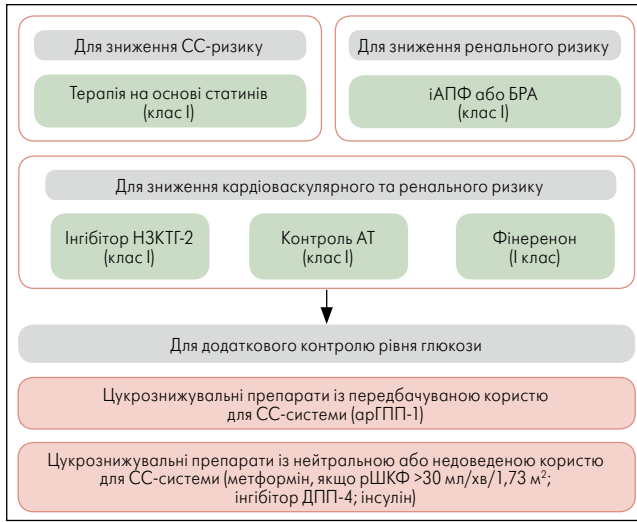


Рисунок. Лікування хворих на ЦД 2-го типу та ХХН

Примітки: Інгібітор НЗКГТ-2 – інгібітор натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, арГПП-1 – агоніст рецепторів глюкокоподібного пептиду 1, інгібітор ДПП-4 – інгібітор дипептидази 4. Адаптовано за ESC (2023)

Контроль ХС ліпопротеїнів інших фракцій чи мішеней

За даними Британського фонду серця (BNF), статини можуть знижувати загальний рівень ХС на $\geq 20\%$, ХС ЛПНЩ – на $\geq 30\%$ та підвищувати рівень ХС ЛПВЩ на 3–10%. Також відомо, що статини здатні зменшувати вміст ТГ на 10–20% (Yokote et al., 2011).

У хворих на ЦД із гіпертригліцеридемією терапія передбачає запровадження дієти та корекцію способу життя, зокрема зниження ваги й відмову від алкоголю (Berglund et al., 2012). В осіб із рівнем ТГ натще $\geq 5,7$ ммоль/л рекомендовано оцінити наявність вторинних причин гіпертригліцеридемії та розглянути медикаментозне лікування для зниження ризику панкреатиту. У дорослих пацієнтів із помірною гіпертригліцеридемією натще або ненадто (2,0–5,6 ммоль/л) терапію необхідно зосередити на чинниках способу життя (як-от ожиріння та метаболічний синдром), вторинних чинниках (ЦД, хронічне захворювання печінки чи нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз), а також ліках, що підвищують вміст ТГ.

У пацієнтів з АССЗ або іншими чинниками СС-ризиків із контрольованим рівнем ХС ЛПНЩ, але підвищеним вмістом ТГ (1,5–5,6 ммоль/л), які приймають статини, рекомендовано розглянути додавання ікозапенту етилу для зниження СС-ризиків (Bhatt et al., 2019). E. Shigematsu et al. (2012) відзначили високу гіполіпідемічну активність статинів у поєднанні з езетимібом у пацієнтів із початково високими рівнями загального ХС та ХС ЛПНЩ.

Переваги розувастатину, підтвержені доказами

У клінічній практиці рекомендоване призначення високоінтенсивної статинотерапії з використанням розувастатину (20–40 мг) чи аторвастатину (40–80 мг), що дозволяє досягати зменшення концентрації ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ і значного зниження частоти серйозних церебральних і коронарних ускладнень. Такий сприятливий ефект статинів переважає їх потенційну діабетогенну дію, що оцінюється як підвищення ризику ЦД на 9%, особливо у літніх осіб і пацієнтів групи ризику розвитку ЦД. Подібні переваги спостерігаються як при ЦД 1-го, так і 2-го типу (ESC, 2023).

Приймання статинів середньої інтенсивності асоційоване зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 30–49% (ESC/EAS, 2019). Лікування статинами у низьких дозах для осіб із ЦД зазвичай не рекомендоване (ADA, 2024).

Статини є безпечними і зазвичай добре переносяться. Наявні докази свідчать про те, що 70–90% пацієнтів, які повідомили про непереносимість статинів, здатні приймати препарати при повторному призначенні (Reston et al., 2020).

Розувастатин є одним із найпотужніших на сьогодні статинів. Він діє шляхом блокування ферменту ГМГ-КоА-редуктази в печінці, що відповідає за виробництво ХС. Ефективність і сприятливу переносимість розувастатину зумовлює його низька системна біодоступність та мінімальне залучення до метаболізму системи цитохрому P450.

Доведено позитивний ефект розувастатину на метаболічний профіль у пацієнтів із ЦД 2-го типу та дисліпідемією (Werida et al., 2021). Окрім того, застосування препарату асоційоване зі зменшенням сумарного об'єму атероматозних бляшок, поліпшенням функції ендотелію та зниженням рівня С-реактивного білка (Kumar et al., 2020; Ma et al., 2016). Зокрема, розувастатин демонструє антиоксидантну, антипроліферативну дію та протизапальний, антитромботичний ефект (Choudhary et al., 2023). Підтверджено також достовірне зменшення кількості нефатальних інсультів та інфаркту міокарда, зниження частоти летальних випадків через

ССЗ та від усіх причин на тлі лікування розувастатином (Yebo et al., 2019). В. Climent et al. (2021) повідомляють про низький потенціал медикаментозних взаємодій, властивий розувастатину.

За наявними даними, в пацієнтів із ЦД 2-го типу продемонстровано сприятливий вплив монотерапії розувастатином і комбінованого застосування розувастатину й езетимібу на ліпідний профіль. Через 12 тижнів лікування рівень ХС ЛПНЩ та ТГ значно знизився в обох групах. Орієнтовно в 19% пацієнтів у групі розувастатину та 62% при використанні комбінації розувастатину та езетимібу спостерігалось зниження показника ХС ЛПНЩ щонайменше на 50% (Han et al., 2024).

Пацієнтам із ХХН і ЦД рекомендоване інтенсивне зниження рівня ЛПНЩ за допомогою статинів або комбінації статину й езетимібу. В масштабних дослідженнях за участю пацієнтів із ХХН і ЦД було підтверджено безпеку інтенсивного зниження ХС ЛПНЩ лише за допомогою статинів (розувастатин, аторвастатин, флувастатин) або поєднання симвастатину в помірній дозі з езетимібом (Reith et al., 2017; Baigent et al., 2011).

Фармакологічне лікування для зниження ренального чи СС-ризиків у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН відображене на рисунку (ESC, 2023).

На додаток, у межах дослідження протизапальні властивості розувастатину проявлялися зниженням С-реактивного білка на 37%. У різних підгрупах хворих результати були незмінними і не залежали від віку,

статі, вихідного СС-ризиків, а також наявності ЦД або ХХН, що свідчить про переваги препарату в усіх категоріях пацієнтів із дисліпідемією (Koenig et al., 2011; Ridker et al., 2012). Окрім того, P. Toth та T. Dayspring (2011) виявили, що у пацієнтів із гіперхолестеринемією розувастатин здатний підвищувати рівень ХС ЛПВЩ до 14% і знижувати рівень ТГ до 28%, причому 90% максимально можливого гіполіпідемічного ефекту розувастатину досягається через два тижні від початку лікування.

Отже, статини, зокрема розувастатин, на сьогодні залишаються терапією першої лінії для зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із діабетичною дисліпідемією, завдяки їх ефективності у профілактиці ССЗ та зниженні СС-смертності (ESC, 2023). На додачу до модифікації способу життя, застосування статинів асоційоване із підвищенням якості та тривалості життя хворих.

На фармацевтичному ринку України доступний **Розуліп®** (розувастатин) виробництва ЗАТ «Фармацевтичний завод ЕГІС» (Угорщина). Цей лікарський засіб дозволяє досягати поліпшення ліпідного профілю у пацієнтів із дисліпідемією: знижує загальний ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ та підвищує ХС ЛПВЩ. Таким чином, **Розуліп®** є надійним препаратом зі сприятливим профілем безпеки, що відіграє важливу роль у профілактиці СС-порушень.

Підготувала **Олена Коробка**

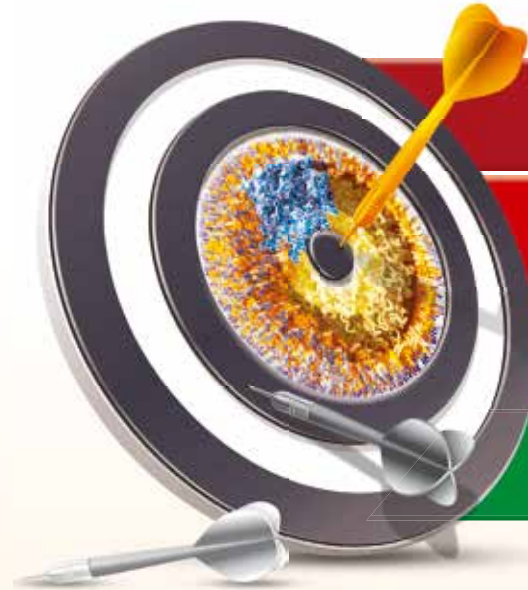
①

3

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 ліпопротеїнів низької щільності. ХС – холестерин. ТГ – тригліцериди. ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів 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, астения, запор, нудота, висипання, свербіж, міалгія та ін. Р.Л. № 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. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс +38 (044) 496 05 38



①

Хронічний коронарний синдром: Update 2024-2025

Торік на Конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) було представлено значні досягнення у контролі хронічного коронарного синдрому (ХКС) та оновлені рекомендації щодо менеджменту пацієнтів. Удосконалена настанова ESC (2024) включає новітні дані щодо діагностики та лікування ХКС, а також важливі результати клінічних досліджень, що мають велике значення для цієї галузі.

Розширене визначення ХКС, патофізіологія та ідентифікація ендотипів

Експертна група ESC представила в новітніх рекомендаціях 2024 р. ширше визначення ХКС. Воно охоплює всі клінічні стани, що характеризуються транзиторним, зворотним дисбалансом між потребою міокарда в кисні та його постачанням, що призводить до ішемії міокарда (рис. 1).

В оновленому документі запропонований комплексний перегляд патофізіології ХКС. При цьому увагу приділено як структурним, так і функціональним аномаліям епікардіальних та мікросудинних областей.

До ключових чинників розвитку ХКС належать:

- порушення коронарної вазомоторики – вони становлять 41% усіх випадків необструктивного захворювання коронарних артерій (ЗКА) і переважно пов'язані з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті та розвитку інфаркту міокарда (ІМ);
- дисфункція коронарної мікросудинної системи – відповідає за 40% випадків необструктивного ЗКА та асоційована із підвищеною частотою серйозних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) протягом 5-річного спостереження.

ХКС часто супроводжується такими симптомами, які варіюють за інтенсивністю та частотою:

1. Стенокардія (ангінозний біль) – відчуття стискання, тиску або печіння у грудній клітці. Біль може іррадіювати в шию, шелепу, ліве плече чи руку. Провокується фізичним навантаженням, стресом або переїданням і минає після відпочинку чи приймання нітрогліцерину.
2. Задишка – відчуття нестачі повітря, особливо під час фізичної активності.
3. Втома і знижена толерантність до навантажень – пацієнти можуть відчувати слабкість навіть за незначної активності.
4. Атипові симптоми – запаморочення, нудота, пітливість або відчуття серцебиття. Частіше трапляються у жінок, літніх осіб або пацієнтів із цукровим діабетом.

Діагностичний підхід при веденні пацієнтів із ХКС

Загалом методи діагностики ХКС включають:

- методи на основі доплерівської швидкості потоку та термодилуції – використовуються для оцінки резерву коронарного кровотоку (CFR) і мікросудинного опору;
- провокаційне тестування коронарних судин із використанням ацетилхоліну – вважається золотим стандартом

для діагностики порушень коронарної вазомоторики.

Ці діагностичні методи допомагають ідентифікувати специфічні ендотипи ХКС, що відкриває можливості для персоналізованих терапевтичних стратегій. Такий підхід дозволяє покращити прогноз хворих шляхом адаптації лікування до індивідуальних патофізіологічних механізмів ХКС.

Окрім того, суттєве оновлення, представлено в рекомендаціях, стосується необхідності проводити інвазивне функціональне тестування коронарних судин у катетеризаційній лабораторії (I, B). Це дозволяє підтвердити або виключити діагноз обструктивного ЗКА та стенокардії з необструктивними коронарними артеріями.

На додаток, відповідно до настанови ESC (2024), рекомендовано застосовувати покроковий, чотириступеневий підхід до діагностики для пацієнтів із підозрою на ХКС (рис. 2). У центрі цього алгоритму – модель клінічної ймовірності з урахуванням факторів ризику, за допомогою якої оцінюється передствова ймовірність обструктивного епікардіального ЗКА (рис. 3, 4).

Основні аспекти моделі:

- параметри, що враховуються: стать, вік, симптоми стенокардії, серцево-судинні (СС) фактори ризику;



М.С. Черська

- корекція індивідуальних особливостей: наявність захворювань периферичних артерій, дані електрокардіографії (ЕКГ) у стані спокою, результати ехокардіографії, наявність ознак кальцифікації судин.

До результатів такого адаптованого підходу до діагностики пацієнтів із підозрою на ХКС належать:

1. Покращена точність – утричі збільшено кількість осіб, класифікованих як такі, що мають дуже низьку ймовірність ($\leq 5\%$) обструктивного ЗКА, що дозволяє уникнути зайвих діагностичних тестувань.
2. Підвищена прогностична ефективність – удосконалено точність оцінки щорічного ризику ІМ та смертності.

Ці оновлення підкреслюють прагнення ESC удосконалювати діагностичні стратегії та покращувати результати лікування пацієнтів із ХКС.

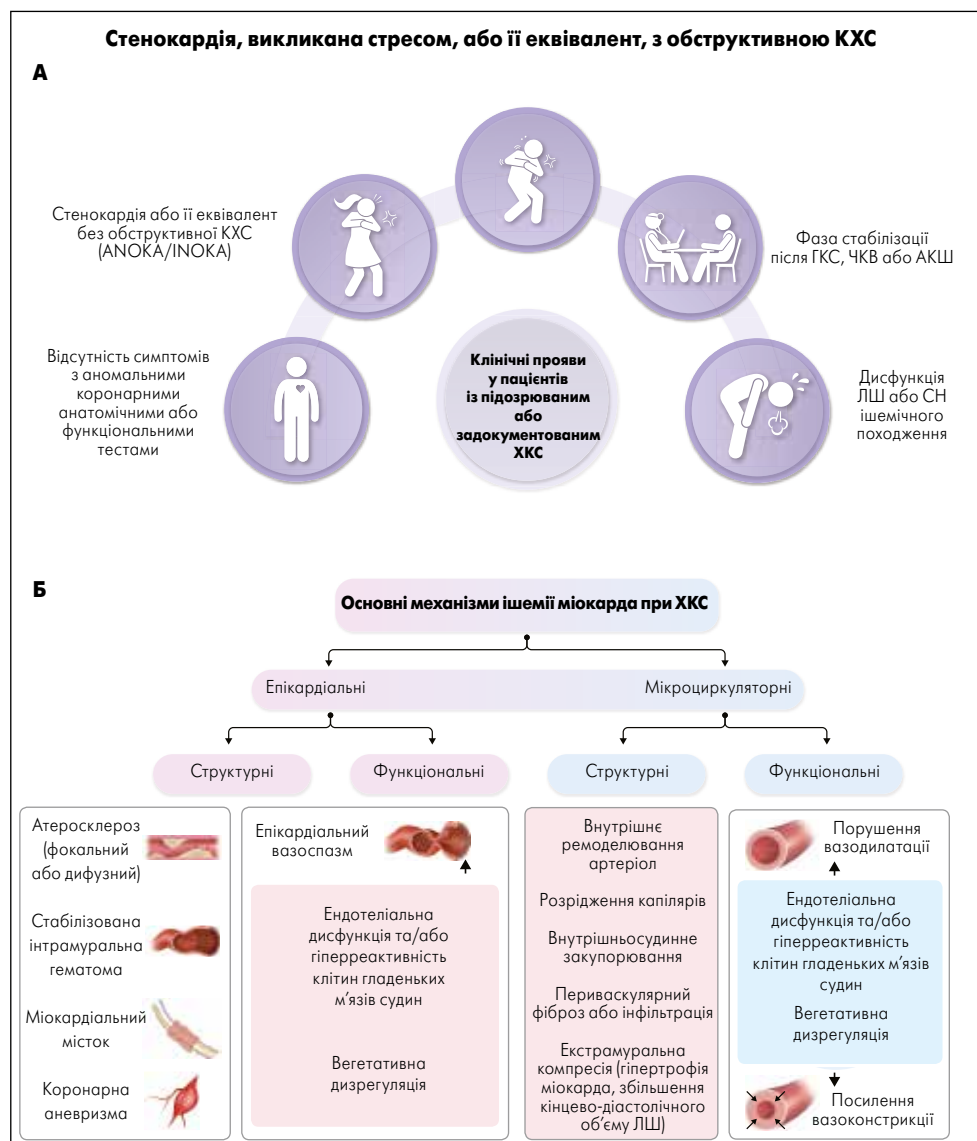


Рис. 1. Клінічні прояви та механізми ішемії міокарда при ХКС

Примітки: ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання, АКШ – аортокоронарне шунтування, ЛШ – лівий шлуночок, СН – серцева недостатність, ГКС – гострий коронарний синдром, ANOCA – стенокардія з необструктивними коронарними артеріями, INOCA – ішемія з необструктивними коронарними артеріями, ХКС – коронарна хвороба серця. Адаптовано за ESC (2024)

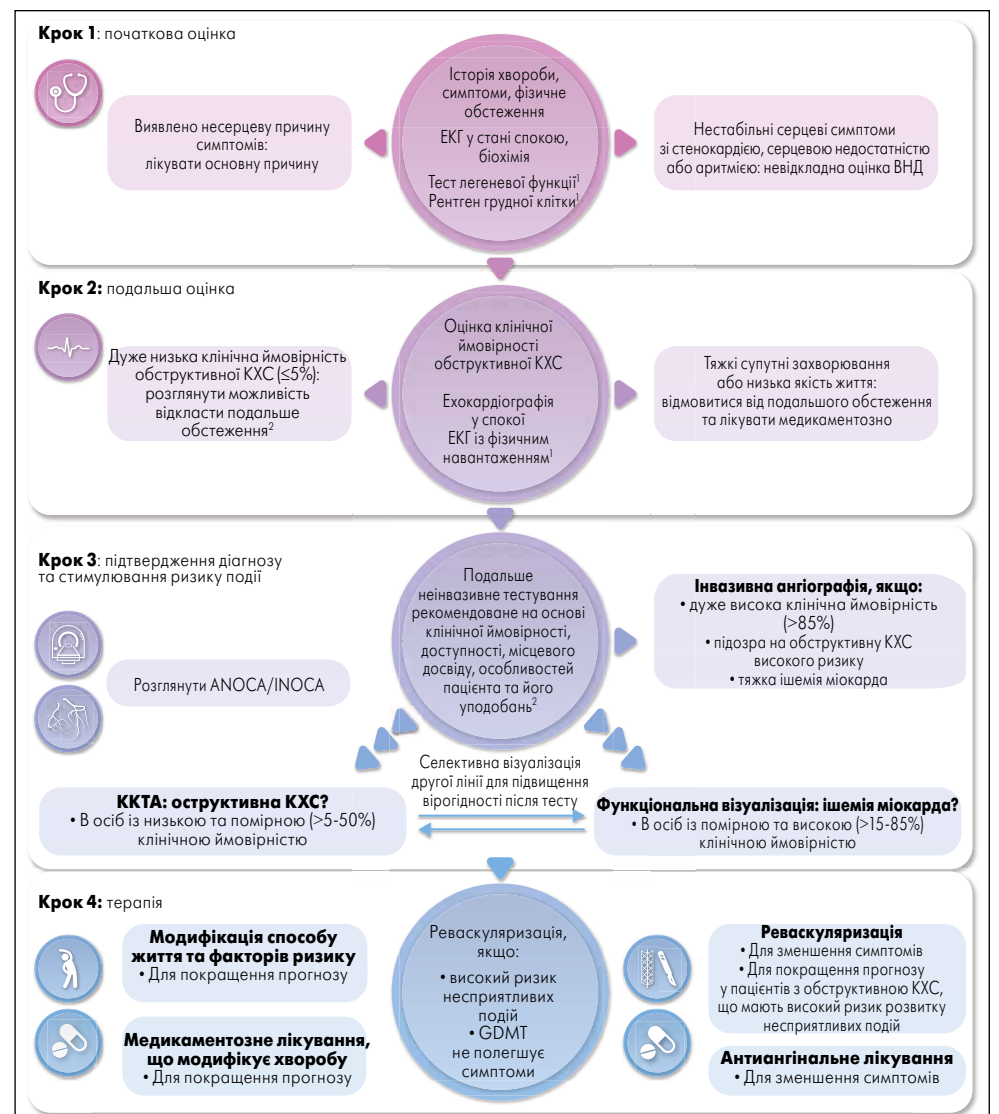


Рис. 2. Поетапний підхід до початкового ведення осіб із підозрою на ХКС

Примітки: ANOCA – стенокардія з необструктивними коронарними артеріями, INOCA – ішемія з необструктивними коронарними артеріями, ХКС – коронарна хвороба серця, ККТА – коронарна комп'ютерна томографія, ВНД – відділення невідкладної допомоги, GDMT – медикаментозна терапія на основі рекомендацій. ¹ В окремих пацієнтів; ² слід враховувати також коронарний спазм або мікросудинну дисфункцію. Адаптовано за ESC (2024)

Аспекти терапії пацієнтів із ХКС

Зміни способу життя

У настанові ESC (2024) підкреслено важливість прийняття рішень спільно лікарями та пацієнтами. Клініцистам рекомендовано адаптувати план терапії відповідно до уподобань, можливостей хворого та витрат на медичну допомогу, при цьому намагатися спростити схеми приймання медикаментів, якщо така нагода є. Окрім того, в рекомендаціях наголошено на важливості програм довгочасної освіти, спрямованих на покращення довготривалого дотримання здорового способу життя та застосування ліків.

Психологічна підтримка та реабілітація серця на основі фізичних вправ є ключовими складовими вторинної профілактики ХКС. При цьому надійні докази підтверджують зниження рівня смертності на тлі використання таких стратегій порівняно із плацебо (Tully et al., 2021; Salzwedel et al., 2020).

Також особливу увагу в рекомендаціях приділено досягненню та підтриманню нормальної ваги, що є основною метою для осіб із ХКС. Це позитивно впливає на клінічні результати, покращує контроль факторів ризику та підвищує якість життя пацієнтів.

Медикаментозне лікування

Роль адекватної антиангінальної терапії для контролю стану пацієнтів із ХКС

Антиангінальна терапія відіграє критично важливу роль у лікуванні хворих на ХКС. Її основна мета – покращення якості життя пацієнта шляхом усунення симптомів, зниження частоти нападів стенокардії та профілактики СС-подій.

Основні завдання антиангінальної терапії:

1. Зниження ішемії міокарда шляхом оптимізації балансу між потребою серця в кисні та його доставкою.

2. Запобігання прогресуванню атеросклерозу: контроль рівнів холестерину (ХС), артеріального тиску (АТ) та інших факторів ризику.

3. Поліпшення якості життя пацієнтів: усунення обмежень у повсякденній активності через симптоми стенокардії.

4. Зниження ризику ускладнень: профілактика ІМ та серцевої недостатності (СН).

Адекватна антиангінальна терапія важлива для контролю симптомів (полегшення стенокардії дозволяє пацієнтам повернутися до активного життя), зниження СС-ризiku (правильно підібране лікування зменшує ймовірність ускладнень, як-от ІМ) та покращення прогнозу (оптимізація терапії сприяє зменшенню прогресування атеросклерозу). Індивідуальний підхід до лікування забезпечує врахування гемодинамічних особливостей пацієнта, супутніх захворювань і медикаментозних взаємодій, а отже, максимальну ефективність терапії.

Таким чином, адекватна антиангінальна терапія є невід'ємною частиною успішного контролю стану пацієнтів із ХКС. Вона допомагає поліпшити їхню якість життя та запобігти розвитку серйозних ускладнень.

Особливості призначення антиангінальної терапії пацієнтам із ХКС

Згідно з оновленими рекомендаціями ESC (2024), антиангінальні препарати рекомендовано підбирати з урахуванням особливостей пацієнта, супутніх захворювань, інших призначених ліків, переносимості терапії та основної патофізіології стенокардії, а також місцевої доступності й вартості медикаментів (I, C). Для негайного полегшення стенокардії слід використовувати нітрати короткої дії (I, B).

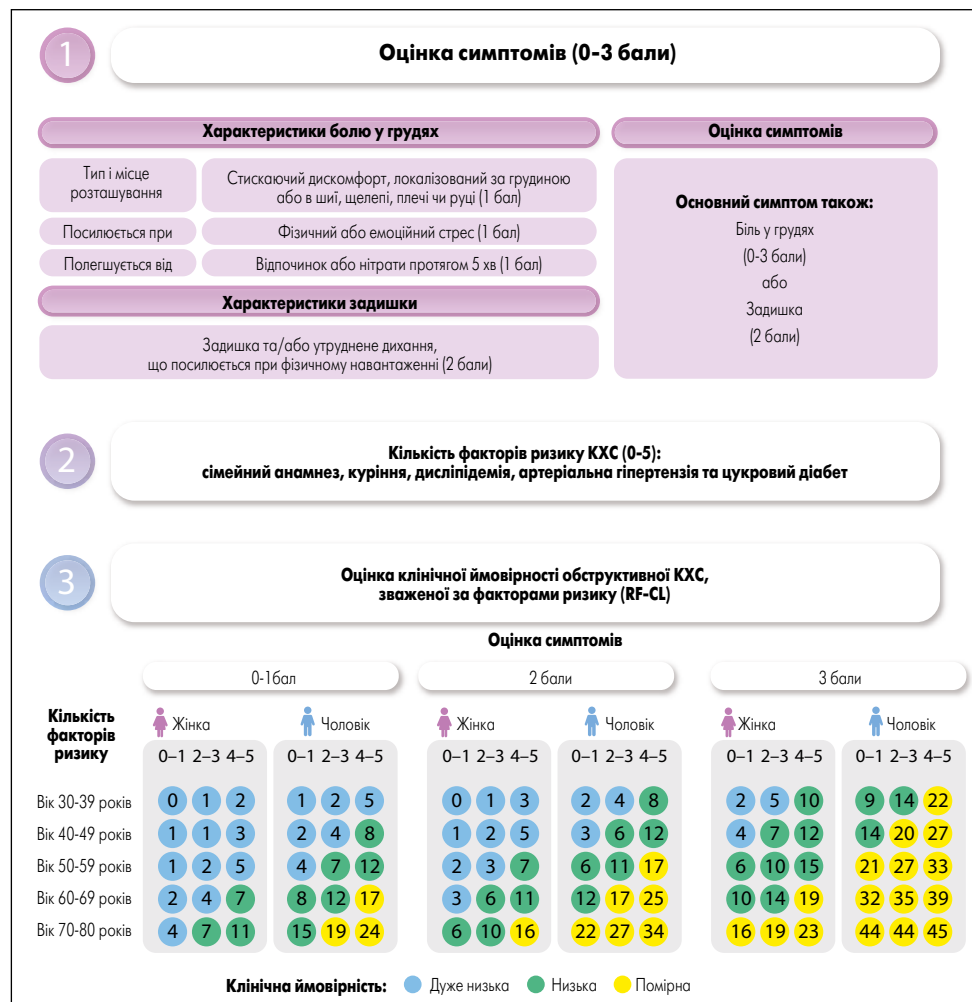


Рис. 3. Оцінка клінічної ймовірності обструктивного ЗКА

Примітки: ХКС – коронарна хвороба серця, RF-CL – клінічна ймовірність, зважена за факторами ризику. Адаптовано за ESC (2024)

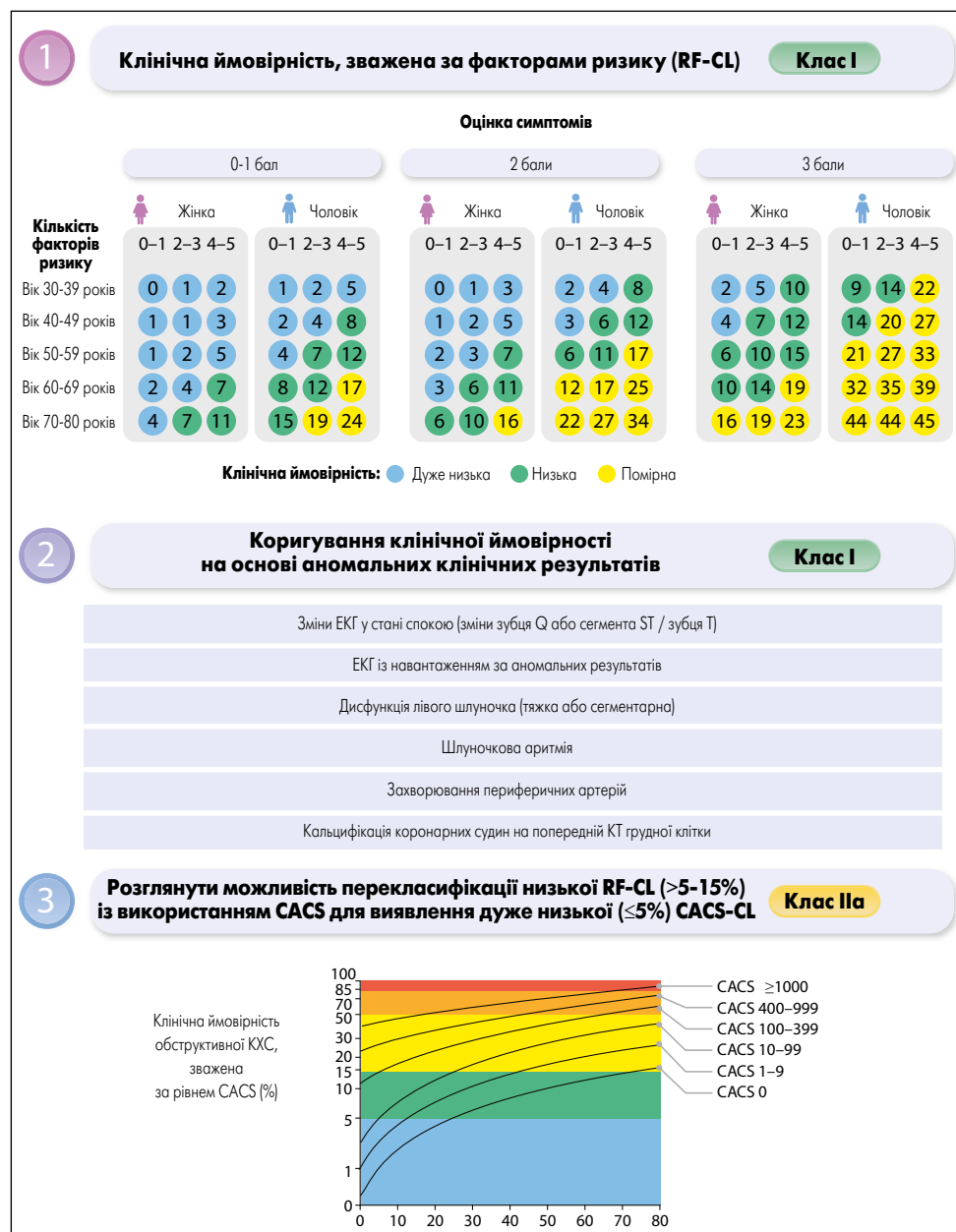


Рис. 4. Коригування та перекласифікація оціненої клінічної ймовірності обструктивного ЗКА

Примітки: CACS – кальцій у коронарних артеріях, CACS-CL – кальцій у коронарних артеріях + модель RF-CL, ХКС – коронарна хвороба серця, RF-CL – клінічна ймовірність, зважена за фактором ризику. Адаптовано за ESC (2024)

Початкове лікування β-блокаторами та/або блокаторами кальцієвих каналів (БКК) рекомендоване більшості хворих на ХКС для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) і симптомів (I, B).

Варто зауважити, що івабрадин не рекомендований як засіб додаткової терапії

у пацієнтів із ХКС, фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) >40% та без клінічної картини СН (III, B). Використання комбінації івабрадину із недигідропіридиновими БКК або іншими потужними інгібіторами СYP3A4 також не рекомендоване (III, B). Нітрати не слід застосовувати пацієнтам

із гіпертрофічною кардіоміопатією або одночасно з інгібіторами фосфодіестерази (III, B).

Загалом сучасний підхід до вибору антиангінальної терапії базується на ієрархічній, поетапній стратегії. Вона включає застосування препаратів першої (β-блокаторів, БКК) і другої лінії (як-то нітрати тривалої дії, нікорандил, ранолазин, івабрадин, триметазидин).

Основні аспекти призначення антиангінальної терапії:

- оцінка гемодинамічного профілю пацієнта: АТ і ЧСС;
- врахування супутніх захворювань (зокрема, СН);
- аналіз потенційних медикаментозних взаємодій;
- розуміння патофізіологічної основи ішемії міокарда;
- урахування уподобань хворого та локальної доступності препаратів.

Для більшості осіб із ХКС рекомендовано розпочати лікування із β-блокаторів та/або БКК. Препарати другої лінії можуть бути додані до базової терапії або використовуватися як частина комбінованого лікування для окремих груп пацієнтів. Якщо адекватного контролю стенокардії не досягнуто або терапія погано переноситься, її слід переглянути та скоригувати.

Бета-блокатори використовуються для зменшення симптомів стенокардії або поліпшення прогнозу в пацієнтів із ХКС. Мета терапії – досягнення ЧСС у стані спокою 55-60 уд./хв. Для хворих на гострий коронарний синдром зі зниженою ФВ ЛШ підтверджено значну користь β-блокаторів. Своєю чергою в осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) та нормальною ФВ ЛШ без попереднього ІМ користь β-блокаторів у рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) не доведено. Довгострокова терапія β-блокаторами залишається темою для дискусії, особливо у пацієнтів із перенесеним ІМ та збереженою ФВ ЛШ.

У разі призначення антиангінальної терапії слід враховувати певні нюанси:

1. Бета-блокатори не призначають за синдромом слабкості синусового вузла чи порушень атріовентрикулярної провідності. Їх використовують з обережністю при захворюваннях периферичних артерій і хронічній обструктивній хворобі легень.
2. БКК слід з обережністю застосовувати у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ.
3. Івабрадин не слід комбінувати із недигідропіридиновими БКК (верапамілом, дилтіаземом).
4. Ранолазин і триметазидин доцільно призначати пацієнтам із низькою ЧСС та/або АТ як частину комбінованої терапії.

Такий підхід забезпечує індивідуалізоване лікування пацієнтів, спрямоване на досягнення оптимального контролю симптомів і покращення якості життя.

Комбіноване лікування

Початок терапії з одного препарату із наступним додаванням інших антиангінальних засобів за потреби є виправданим підходом. Вибір комбінації ліків слід здійснювати індивідуально, враховуючи гемодинамічний профіль, супутні захворювання та переносимість терапії.

Рекомендовані комбінації:

- β-блокатор + дигідропіридиновий БКК підходять для більшості пацієнтів;
- додаткові засоби (нітрати тривалої дії, ранолазин, нікорандил, триметазидин, івабрадин) можна застосовувати, якщо базова терапія β-блокатором та/або БКК протипоказана, погано переноситься або не забезпечує адекватного контролю симптомів.

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 8

У рекомендаціях ESC (2018) та оновленій настанові Американської кардіологічної асоціації (АНА, 2020) щодо АГ наголошено на необхідності застосування комбінованих препаратів у лікуванні ССЗ. Крім того, у новітніх рекомендаціях ESC (2024) щодо терапії підвищеного АТ та АГ також підкреслюється доцільність поєднання β-блокаторів із медикаментом будь-якого іншого основного класу для зниження АТ, якщо пацієнт має інші переконливі показання для їх призначення, як-от стенокардія, перенесений ІМ в анамнезі, СН або для контролю ЧСС (McEvoy et al., 2024).

Дані літератури свідчать про те, що бісопролол та амлодипін при поєднанні демонструють адитивну дію, оскільки мають одночасно різні й комплементарні механізми зниження АТ. Комбінацію цих препаратів, що чинить антигіпертензивний та антиішемічний ефекти, найчастіше призначають хворим на АГ, ХКС, ІХС і стенокардію (Wang et al., 2015).

Вперше ефективність і безпеку фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну було доведено S. Mehta et al. у 2005 р. Подальший позитивний досвід її застосування був отриманий також в інших дослідженнях (Shirure et al., 2012; Hostalek et al., 2017).

Фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну має низку переваг саме для пацієнтів з ІХС, ХКС та стабільною стенокардією, оскільки вона:

1. Забезпечує ефективне зниження та контроль АТ.
2. Сприяє зниженню ризику СС-подій. Як β-блокатор, бісопролол зменшує навантаження на серце шляхом зниження ЧСС та АТ, тоді як амлодипін, як БКК, покращує мікроциркуляцію, що особливо важливо для осіб із ХКС та ІХС.
3. Приводить до зниження частоти та інтенсивності нападів стенокардії.
4. Дозволяє зменшити кількість таблеток та кратність приймання. Це поліпшує прихильність пацієнтів до терапії, адже крім антигіпертензивних засобів вони змушені додатково застосовувати ще чималу кількість препаратів інших груп для лікування супутніх захворювань і станів.
5. Знижує ризик побічних ефектів, оскільки призначення фіксованої комбінації дає можливість застосовувати кожний препарат у нижчих дозах.

Саме тому застосування фіксованої комбінації амлодипіну та бісопрололу є виправданим при лікуванні ХКС.

На фармацевтичному ринку України наявна єдина фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну – препарат Алотендин (фармацевтичний завод «Егіс»), що представлений у трьох різних дозуваннях (бісопролол/амлодипін 5/5 мг; 10/5 мг; 5/10 мг).

Амлодипін – антагоніст іонів кальцію (блокатор повільних кальцієвих каналів), який блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладеньких м'язів міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою релаксаційною дією на гладеньку мускулатуру судин.

Антиангінальний ефект амлодипіну забезпечується двома механізмами:

- розширенням периферичних артерій та, як наслідок, зменшенням загального периферичного опору (постнавантаження); оскільки ЧСС не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу в кисні;
- розширення основних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда; така

дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардію Принцметала або варіантну стенокардію).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією приймання амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження АТ протягом 24 год. Завдяки повільному початку дії амлодипіну різкого зниження АТ не спостерігається.

У хворих на стенокардію амлодипін подовжує загальний час можливого фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до розвитку значущої депресії сегмента ST. Також препарат знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу в застосуванні нітроглицерину.

Амлодипін не викликає небажаних метаболічних ефектів або змін рівня ліпідів у плазмі крові. Саме тому його можна застосовувати пацієнтам із бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Бісопролол – потужний, високоселективний блокатор β₁-адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної активності та суттєвих мембраностабілізуючих властивостей. Препарат не впливає на опір дихальних шляхів і β₂-опосередковані метаболічні ефекти. Також бісопролол не чинить явного негативного інотропного впливу.

Максимальний ефект бісопрололу з'являється через 3–4 год після перорального застосування. Період напіввиведення препарату із плазми крові становить 10–12 год, що забезпечує терапевтичний ефект протягом 24 год після одноразового приймання добової дози.

За невідкладного введення у пацієнтів з ІХС без хронічної СН бісопролол знижує ЧСС і ударний об'єм, а отже, серцевий викид та споживання кисню. При постійному прийманні препарату спочатку підвищена периферична резистентність знижується.

Переваги застосування комбінації амлодипіну/бісопрололу

Препарат Алотендин дозволяє підвищити антигіпертензивну й антиангінальну ефективність за рахунок комплементарного механізму дії двох активних речовин: вазоселективного ефекту БКК амлодипіну (знижує периферичний опір) і кардіоселективного ефекту β-блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид).

Алотендин застосовують:

- при артеріальній гіпертензії – як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами;
- при хронічній стабільній стенокардії – як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами;
- для замісної терапії у пацієнтів, в яких АТ та/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням амлодипіну і бісопрололу в тих самих дозуваннях.

Індивідуалізація антитромбоцитарної терапії

В оновленій настанові ESC (2024) інтегровані нові докази щодо оптимального антитромбоцитарного лікування для вторинної профілактики при ХКС. Зокрема, клопідогрель у вигляді монотерапії тепер рекомендований як безпечна альтернатива монотерапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) (Vrints et al., 2024). Ця рекомендація базується на даних великих РКД, які показали потенційне зниження комбінованого ішемічного/геморагічного ризику при використанні клопідогрелю порівняно з АСК (Gagnano et al., 2023; Chiarito et al., 2020; Koo et al., 2021).

Точна оцінка індивідуального профілю ішемічного та геморагічного ризику є важливою для вибору антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ХКС після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Так, для хворих із високим ішемічним ризиком і низькою імовірністю кровотечі може бути розглянута монотерапія тикагрелором як альтернативна стратегія (Vrints et al., 2024). Пацієнтам із високим ризиком кровотечі та низьким ішемічним ризиком доцільно призначити короткий курс подвійної антитромбоцитарної терапії (1–3 місяці) замість стандартного 6-місячного режиму. Ця рекомендація, вперше запропонована у попередніх версіях документа, була додатково підтверджена результатами дослідження Master-DAPT (Valgimigli et al., 2021).

Нові препарати із кардіоваскулярною ефективністю

Існує значна доказова база на користь використання інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1). Ці препарати забезпечують СС-переваги, які виходять за межі їх глюкозознижувальної дії (McGuire et al., 2020; Sattar et al., 2021). Вони показані як терапія першої лінії для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ХКС із метою зниження ризику МАСЕ, незалежно від рівня глікемічного контролю та використання інших глюкозознижувальних засобів (Vrints et al., 2024).

Роль колхіцину в лікуванні ХКС

У пацієнтів із ХКС та атеросклеротичним ЗКА слід розглянути застосування колхіцину в низьких дозах. Ця рекомендація підкріплена результатами дослідження LODOCO2, яке показало значне зниження несприятливих подій у 5550 осіб із ХКС за середнього періоду спостереження 2,4 року (Nidorf et al., 2022).

Наведені вище оновлення забезпечують більш точний та індивідуалізований підхід до лікування хворих на ХКС.

Реваскуляризація міокарда

Прогностична роль реваскуляризації міокарда при ХКС залишається невизначеною. За даними великого дослідження ISCHEMIA, яке охопило 5179 пацієнтів із ЗКА та помірно чи тяжкою індукованою ішемією міокарда, за винятком випадків із захворюванням основного стовбура лівої коронарної артерії та зниженою (<35%) ФВ ЛШ, інвазивні та консервативні стратегії забезпечували порівнянні результати. Так, через сім років спостереження інвазивна тактика асоціювалася із нижчими показниками спонтанного інфаркту міокарда ІМ та некардіальної смерті. Консервативна стратегія була пов'язана зі зниженням частоти СС-смерті (Hochman et al., 2023).

У поточних рекомендаціях застосування реваскуляризації міокарда пропонується для пацієнтів із ХКС, в яких ФВ ЛШ >35%, наявне функціонально значуще звуження просвіту, захворювання трьох судин або більше, значуще ураження однієї чи двох судин, включно із проксимальним відділом передньої низхідної артерії Hochman (Vrints et al., 2024).

Прогностичний вплив реваскуляризації у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ (<35%) досі обговорюється. Дослідження STICH показало, що аортокоронарне шунтування (АКШ) перевершує фармакотерапію у зниженні загальної та СС-смертності за середнього періоду спостереження 9,8 року (Velazquez et al., 2016). Натомість у випробуванні REVIVED-BCIS2 ЧКВ не забезпечувало значного зниження комбінованої

первинної кінцевої точки (смертності від будь-якої причини або повторної госпіталізації через СН) порівняно з оптимальним медикаментозним лікуванням через 3,4 року спостереження (Perera et al., 2022).

На основі цих даних у рекомендаціях вказано, що рішення стосовно призначення реваскуляризації або медикаментозної терапії слід приймати після обговорення з командою кардіоваскулярних спеціалістів. Для пацієнтів із багатосудинним ЗКА та ФВ ЛШ ≤35%, які підлягають хірургічному лікуванню, АКШ рекомендоване як кращий варіант порівняно із фармакологічною терапією. ЧКВ може розглядатися як альтернатива для пацієнтів із високим хірургічним ризиком або тих, хто не підлягає операції (Vrints et al., 2024).

Рекомендації для пацієнтів з ураженням просвіту судин

Згідно з даними останніх РКД, для поліпшення виживання хворих рекомендоване проведення АКШ порівняно із медикаментозною терапією (Ahmad et al., 2020). ЧКВ слід проводити у пацієнтів із низькою анатомічною складністю ЗКА та можна розглянути в тих, хто має середню складність ЗКА (Vrints et al., 2024).

Для хворих із симптомами, пов'язаними з функціонально значущим обструктивним ЗКА, незважаючи на лікування відповідно до рекомендацій, ЧКВ є доцільним для полегшення симптомів. Це підтверджено результатами дослідження ORBITA-2 (Rajkumar et al., 2023).

Роль внутрішньокоронарної візуалізації

Вперше у рекомендаціях ESC (2024) запропоноване використання внутрішньокоронарної візуалізації (ультразвукового дослідження чи оптичної когерентної томографії) для керування ЧКВ у складних випадках, як-от звуження просвіту, істинні біфуркації, довгі ураження тощо.

Дослідження RENOVATE-COMPLEX PCI та OCTOBER показали кращі результати при застосуванні ультразвукового дослідження порівняно із ЧКВ, керованим лише ангіографією (Lee et al., 2023; Holm et al., 2023).

Лікування рестенозу в стентах

За результатами останніх РКД, для лікування рестенозу в стентах рекомендоване використання стентів із лікарським покриттям замість балонів із лікарським покриттям.

У дослідженні EPIC-CAD було рандомізовано 1040 пацієнтів зі стабільною ЗКА (≥6 місяців після реваскуляризації при ХКС чи ≥12 місяців після гострого коронарного синдрому, або лише медикаментозне лікування) та високим ризиком фібриляції передсердь для отримання едоксабану чи едоксабану в поєднанні з одним антитромбоцитарним препаратом. Через 12 місяців монотерапія едоксабаном була пов'язана із нижчим ризиком клінічних подій, головним чином за рахунок зниження частоти серйозних кровотеч (Cho et al., 2024).

Дані дослідження Res-CAGEFREE I, що включало 2272 особи з первинним необструктивним ЗКА, засвідчили, що при використанні балонів із покриттям паклітакселу не було досягнуто очікуваної ефективності порівняно зі стентами з лікарським покриттям за комбінованою кінцевою точкою, пов'язаною із пристроєм, через два роки (Gao et al., 2024).

Гіполіпідемічне лікування

Відповідно до настанови ESC (2024), гіполіпідемічне лікування рекомендоване з метою зниження рівня ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) до <1,4 ммоль/л (55 мг/дл) та на ≥50% порівняно із початковим рівнем (I, A).

Застосування високоінтенсивного статину в найвищій переносимій дозі для досягнення цільового показника ХС ЛПНЩ є доцільним для всіх пацієнтів із ХКС (I, A). Якщо хворому не вдається досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ на максимально переносимій дозі статину, слід призначити комбінацію статину з езетимібом (I, B). Пацієнтам із непереносимістю статинів, які не досягають цільового показника ХС ЛПНЩ на комбінації статину з езетимібом, рекомендоване поєднання з бемпедоевою кислотою (I, B). Особам, які не досягають цільового рівня при застосуванні максимально переносимої дози статину та езетимібу, слід призначити комбінацію з інгібітором пропротеїнової конвертази субтилізину-кексинового типу 9 (iPCSK9) (I, A).

Генетичні, епідеміологічні та клінічні дані підтвердили важливу роль ХС ЛПНЩ та апо-В-вмісних ліпопротеїнів у розвитку атеросклеротичних захворювань. Зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням значно зменшує ризик повторних серйозних СС-подій.

Цілі терапії

Оскільки пацієнти із ХКС належать до групи дуже високого СС-ризiku, цільовий показник ХС ЛПНЩ для них становить <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл), або необхідно знизити рівень ХС ЛПНЩ щонайменше на 50% від початкового. Для хворих, у яких впродовж двох років після початку терапії сталася друга судинна подія на тлі застосування статинів у максимальних дозах, цільове значення ХС ЛПНЩ становить <1,0 ммоль/л (<40 мг/дл).

На додаток до фізичних вправ, здорового харчування та контролю маси тіла, статини у максимальних переносимих дозах є стандартом терапії за порушень ліпідного спектра для пацієнтів із ХКС. На тлі лікування статинами відбувається зниження ризику основних судинних подій на 22%, зменшення смертності від усіх причин на 10% та від ІХС на 20% при зниженні рівня ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л. Високоінтенсивна терапія статинами (≥ 40 мг аторвастатину або ≥ 20 мг розувастатину) знижує рівень ХС ЛПНЩ на 45-50%, хоча є індивідуальні варіації.

До протипоказань щодо призначення статинів належать планування вагітності, вагітність і період годування грудьми.

Комбінована гіполіпідемічна терапія

У багатьох пацієнтів із ХКС статини недостатньо ефективні для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ. У таких випадках рекомендованими опціями є:

Довідка «ЗУ»

Сьогодні у фармацевтичній промисловості для поліпшення прихильності до лікування пацієнтів широко застосовується технологія поєднання двох окремих таблеток в одній капсулі, кожна з яких виготовлена за своєю технологією. На фармринку України комбінація розувастатину та езетимібу представлена препаратом **Розуліп® Плюс** в одній капсулі (ЗАТ «Фармацевтичний завод «Егіс», Угорщина).

Препарат виготовляється з якісної сировини та відповідає всім стандартам якості. **Розуліп® Плюс** доступний до застосування у двох дозуваннях: розувастатин/езетиміб по 10/10 і 20/10 мг. Поєднання двох діючих речовин в одній капсулі дає можливість ефективно відкоригувати дисліпідемію у хворих груп високого та дуже високого ризику, збільшити прихильність до терапії, мінімізувати можливість пропуску приймання препарату та/або самовільного припинення.

Саме тому **Розуліп® Плюс** може бути ефективним препаратом вибору для лікування дисліпідемії у пацієнтів із ХКС.

- езетиміб – додаткове зниження ХС ЛПНЩ на 20-25% при комбінації зі статинами, що сприяє помірному зниженню частоти несприятливих подій;

- iPCSK9 (алірокумаб, еволюкумаб) – зниження ХС ЛПНЩ на 60%, але їх ширше використання обмежене високою вартістю;

- бемпедоева кислота – зниження рівня ХС ЛПНЩ на 18% при монотерапії та на 38% у комбінації з езетимібом; у пацієнтів із непереносимістю статинів препарат значно зменшує ймовірність СС-подій;

- інклісіран – інтерферуюча молекула РНК вводиться підшкірно щонайменше 3-6 місяців і знижує рівень ХС ЛПНЩ на 50%.

Застосування статинів у високих дозах у пацієнтів, які раніше їх не отримували, або навантажувальних доз у тих, хто

вже лікується статинами, перед плановим ЧКВ знижує ризик перипроцедурних ускладнень. Такий підхід забезпечує ефективний контроль ліпідного профілю та знижує ризик СС-подій, адаптуючи терапію до потреб кожного хворого.

Прогалини у знаннях

З патофізіологічної точки зору досі не встановлено, чому в пацієнтів із поширеними факторами ризику ЗКА або дисфункція коронарної мікросудинної системи розвиваються по-різному. Виявлення додаткових патологічних механізмів може бути вирішальним для кращого розуміння цих станів.

Наразі відсутній точний діагностичний алгоритм для осіб зі стенокардією без обструктивного ураження коронарних артерій.

Потрібні додаткові РКД, щоб оцінити, чи можуть індивідуально підібрані ліки покращити клінічні результати у таких пацієнтів.

Прогностичний вплив ревазуляризації міокарда у хворих на ХКС також потребує подальшого вивчення. Майбутні РКД мають зосередитися на пацієнтах із високим ризиком та анатомічно складним ЗКА, щоб заповнити прогалину між наявними доказами та практикою у реальних клінічних умовах.

Нарешті, впровадження стратегій для підвищення прихильності пацієнтів до здорового способу життя та дотримання медикаментозного лікування є необхідним для покращення якості життя хворих і клінічних результатів.

①

②

АЛОТЕНДИН

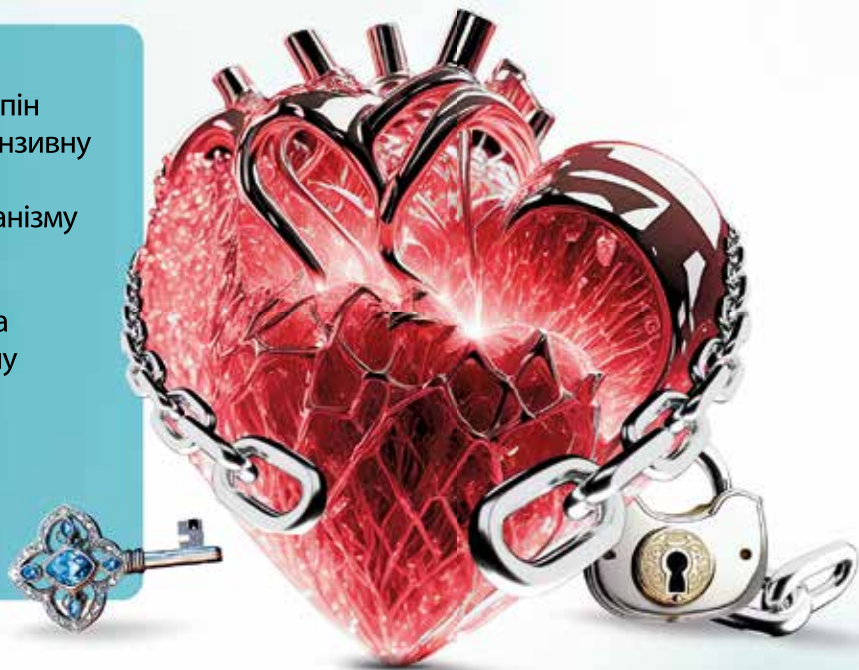
Єдина фіксована комбінація бісопролол + амлодипін на ринку України*

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ХРОНІЧНА СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ



Комбінація бісопролол + амлодипін дозволяє підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність за рахунок комплементарного механізму дії двох активних речовин:

- вазоселективної дії блокатора кальцієвих каналів амлодипіну (знижує периферичний опір)
- кардіоселективного β -блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид)**



*Мається на увазі єдина фіксована комбінація бісопрололу і амлодипіну, що є у продажу в аптечних мережах України на 01.09.2024р, за даними з <https://pharmxplorer.com.ua/> АЛОТЕНДИН (ALOTENDIN®). Склад: діючі речовини: амлодипін, бісопролол. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Селективні β -блокатори та інші гіпотензивні засоби. Код АТХ С07 FB. 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 бісопрололу та 10 мг амлодипіну 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, стомленість та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. РП. № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, №UA /11609/01/04**

**Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS Здоров'я. Якість. Життя.

①

Маленькі сердечка
для активних сердець

30
таблеток

КАРДІО МАГНІЛ

АНТИТРОМБОТИЧНИЙ ЗАСІБ

Ацетилсаліцилова кислота
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг

Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ B01A C06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним, жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. Профілактика повторного тромбоутворення. У пацієнтів із цукровим діабетом з високим або дуже високим ризиком ССЗ (ризик серцево-судинних захворювань) для первинної профілактики можна розглядати застосування низьких доз АСК за відсутності явних протипоказань. Рішення щодо первинної профілактики повинні прийматися індивідуально з урахуванням як ризику ішемії, так і ризику розвитку кровотеч. **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень клубочкової фільтрації < 0,2 мл/с (10 мл/хв)). Печінкова недостатність тяжкого ступеня. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити АСК може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко – тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта – 30 таблеток, за рецептом – 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630. **Виробник.** Такеда ГмБХ, місце виробництва – Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл.
2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13; 172 (3): 209-216.
3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 06.03.2020 №630.

UA-MAGN-DIC-022025-120

 **acino**

Сучасні аспекти профілактики серцево-судинних захворювань: роль ацетилсаліцилової кислоти

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема атеросклеротичні, пов'язані з високим рівнем інвалідизації та смертності в усьому світі. Адже атеросклеротичні бляшки можуть розірватися та призвести до утворення тромбу, що в деяких випадках спричиняє блокування просвіту судини та, як наслідок, розвиток інфаркту міокарда (ІМ) й інсульту, які можуть бути фатальними. Крім модифікації способу життя, пацієнтам часто призначають фармакотерапію антиагрегантами. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) посідає важливе місце у запобіганні несприятливим серцево-судинним (СС) подіям і зниженні ризику тромбозу. Зокрема, препарат вважається золотим стандартом антитромбоцитарної терапії для вторинної профілактики несприятливих СС-подій у пацієнтів з атеросклеротичними ССЗ (АССЗ). Водночас для первинної профілактики АСК рекомендована лише пацієнтам із високим СС-ризиком і низькою ймовірністю геморагічних подій, та її користь продовжує вивчатися. Також нині обговорюється необхідність призначення АСК для профілактики в пацієнтів із високим рівнем ліпопротеїну (а), що асоційований із високою частотою АССЗ. Розглянемо механізми дії АСК, її роль в умовах профілактики СС-подій у різних групах хворих та залежно від форм приймання препарату.

Механізми дії АСК

АСК необоротно інгібує фермент циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), який широко експресується у тканинах людини та значною мірою в тромбоцитах і судинних ендотеліальних клітинах (Mitchell et al., 2021). Меншою мірою АСК пригнічує ЦОГ-2, що переважно індукується під час запалення (Hybiak et al., 2020). Обидва ферменти каталізують утворення простагландинів, серед яких тромбоксан А₂ (ТХА₂) – потужний агент, який агрегує тромбоцити, із вазоконстрикторною і мітогенною активністю щодо клітин гладких м'язів (Santos-Gallego, Badimon, 2020). Це зумовлює антитромбоцитарні властивості АСК, а саме переваги її застосування в осіб із підвищеним ризиком атеротромбозу (Warner et al., 2011; Patrono, 2024).

АСК також може діяти на генному рівні, пригнічуючи експресію транскрипційних факторів, таких як ядерний фактор κВ і RUNX1 (білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 21-ї хромосоми) (Block et al., 2013). NF-κВ бере участь у запальних процесах, включно з атерогенезом; на тваринних моделях було показано, що його пригнічення може змінити склад атероматозної бляшки та зупинити поширення атероматозу (Liu et al., 2017; Sygus et al., 2002). З іншого боку, RUNX1 регулює численні шляхи в мегакаріоцитах (Elagib et al., 2003). Дослідження *in vitro* за участю людей продемонструвало, що інгібування RUNX1 за допомогою АСК може зменшити вироблення білків, які модулюють активацію тромбоцитів; це підтверджує антитромбоцитарні та антиатерогенні властивості препарату (Vooga et al., 2016).

Окрім того, у дослідженнях *in vivo* було відзначено запобігання утворенню тромбів як додаткового антитромботичного механізму АСК. Зокрема, застосування препарату, ймовірно, асоційоване з нестабільним утворенням фібрину та зниженням вироблення тромбіну (Undas et al., 2014).

Ефективність АСК у межах вторинної профілактики ССЗ

Антитромбоцитарні властивості АСК і переваги щодо підвищення виживання у пацієнтів з АССЗ унаслідок лікування та зниження частоти серйозних несприятливих серцево-судинних подій (МАСЕ) підтвердили її важливість у вторинній профілактиці. Перші висновки були отримані в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД), проведених у 1970-х і 1980-х рр. (Jacobsen et al., 2020). Дані подальших метааналізів засвідчили користь АСК щодо значного зниження смертності від усіх причин, а також частоти нефатальних інсультів і коронарних епізодів, яка переважала ризик великих кровотеч. Це дозволило зробити АСК наріжним каменем вторинної профілактики у пацієнтів з АССЗ (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Lieve et al., 2010).

У поточних настановах АСК рекомендовано застосовувати впродовж життя в межах вторинної профілактики подій атеросклеротичного походження у пацієнтів із високим ризиком, зокрема осіб із гострим коронарним синдромом, гострим ішемічним інсультом, ішемічною хворобою серця (ІХС) в анамнезі або захворюванням периферичних артерій, а також при проведенні коронарної ревазуляризації (як-то черезшкірне

коронарне втручання та аортокоронарне шунтування). Дані підтверджують зіставну ефективність доз АСК у діапазоні 75–325 мг/добу для запобігання розвитку ССЗ, а оскільки ризик кровотечі залежить від дози, рекомендовано застосовувати нижчі дози – 75–100 мг/добу (Visseren et al., 2021).

Таким чином, АСК продемонструвала ефективність у зниженні СС-ризиків в осіб зі встановленим АССЗ та частоти МАСЕ у вторинній профілактиці. Що стосується первинної профілактики, хоча АСК пом'якшує МАСЕ, її застосування не асоційоване зі зниженням смертності у загальній популяції через підвищений ризик кровотечі (Dimitriadis et al., 2022). Розглянемо потенційну роль АСК у межах первинної профілактики детальніше.

Місце АСК у первинній профілактиці ССЗ

Було проведено численні РКД та метааналізи, в яких порівнювали використання АСК із плацебо у загальній популяції в межах первинної профілактики. Отримані дані вказували на протективну роль АСК щодо першої появи МАСЕ. Однак лікування АСК не було пов'язане зі значним зниженням смертності від ССЗ або всіх причин та водночас корелювало із певним підвищенням частоти значних кровотеч (Abdelaziz et al., 2019; Wang et al., 2022).

Використання АСК як основного засобу первинної профілактики також вивчалось в когорті осіб із високим СС-ризиком, у котрих її користь може переважати ризик кровотечі. Однією із таких популяцій були хворі на ЦД, в яких ймовірність розвитку ССЗ у 2–3 рази більша (Sarwar et al., 2010). Дані РКД та метааналізів, присвячених порівнянню АСК у низьких дозах із контрольною групою або плацебо у пацієнтів із ЦД для первинної профілактики, засвідчили зменшення загальної кількості атеросклеротичних подій; однак це супроводжувалося підвищенням загального геморагічного ризику (Bowman et al., 2018; Masson et al., 2022).

Отже, у поточних настановах йдеться про доцільність обмеженого використання АСК у первинній профілактиці ССЗ; здебільшого препарат призначають у популяціях хворих із високим ризиком (Li et al., 2022). Зокрема, у рекомендаціях Американського коледжу кардіології / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2019) вказується на необхідність щоденного приймання АСК у низьких дозах (75–100 мг) в межах первинної профілактики в осіб віком 40–70 років із високою ймовірністю розвитку ССЗ (≥10% ризик атеросклеротичних подій протягом наступних 10 років) і низьким ризиком кровотечі (Arnett et al., 2019). Настанова Американської діабетичної асоціації (ADA, 2020) підтримує застосування АСК по 75–162 мг у хворих на ЦД, у котрих СС-ризик перевищує небезпеку кровотечі. Своєю чергою в європейських рекомендаціях 2021 р. зазначається, що лікування низькими дозами АСК може бути розглянуте у пацієнтів із ЦД та високою ймовірністю ССЗ або в осіб без ЦД, але із винятково високим СС-ризиком, віком <70 років та із низьким ризиком кровотечі (Visseren et al., 2021).

На даний час широко досліджується використання АСК для первинної профілактики ССЗ у пацієнтів із гіперліпопротеїнемією – підвищеним рівнем ліпопротеїну (а) (Lp(a)).

Терапія АСК у пацієнтів із високим рівнем Lp(a): сучасні дані та перспективи

Lp(a) – це специфічний тип ліпопротеїнів низької щільності, що є незалежним маркером ризику ССЗ, як-то (Duarte et al., 2022; Wang et al., 2022):

- атеросклероз коронарних артерій та ІХС;
- ІМ;
- ішемічний інсульт;
- аневризма аорти.

Підвищений СС-ризик у пацієнтів із гіперліпопротеїнемією підкреслює необхідність застосування методів первинної та вторинної профілактики. Проте нині жоден із наявних гіполіпемічних препаратів не продемонстрував значного впливу на Lp(a)-опосередкований атеротромботичний процес. Тож ця велика популяція хворих залишається у зоні високого ризику виникнення атеросклеротичних подій навіть після регулювання інших факторів ризику.

Завдяки антитромботичним властивостям АСК може відігравати важливу роль у первинній профілактиці ССЗ у пацієнтів даної категорії. Потенційні механізми, за допомогою яких АСК здатна чинити сприятливий ефект, включають помірне зниження рівня Lp(a) й інгібування Lp(a)-опосередкованих активації та агрегації тромбоцитів. Це відображається у протиізапальних і антитромботичних властивостях АСК.

Перший звіт щодо потенційної користі застосування АСК в осіб із гіперліпопротеїнемією був опублікований у 2009 р. D.I. Chasman. Одним із досліджень, дані якого лягли в основу звіту, було РКД, яке включало 39879 пацієнок середнього або літнього віку без ССЗ в анамнезі. На вихідному рівні учасниці отримували 100 мг АСК або плацебо через день; період спостереження на предмет розвитку МАСЕ становив 10 років. Згодом субпопуляція, що включала 25 131 представницю європейського походження, була обстежена на наявність специфічного однонуклеотидного поліморфізму (SNP) у гені LPA, rs3798220-C (є у 3–4% населення), що призводить до високих концентрацій Lp(a) у плазмі крові. Початкові рівні Lp(a) виявилися вищими у носіїв SNP, особливо гомозиготних (153,9 vs 79,5 мг/дл у гетерозиготних і 10,0 мг/дл у неносіїв). Наявність поліморфізму подвоювала ризик МАСЕ. Зокрема, застосування АСК асоціювалося зі зниженням частоти ССЗ більш ніж на 50% у жінок-носіїв SNP порівняно із групою плацебо, але без суттєвого ефекту в групі неносіїв (Ridker et al., 2005).

За даними дослідження ASPREE із залученням 12 815 учасників віком ≥70 років європейського походження, які отримували 100 мг/добу АСК, протягом 4,7-річного періоду спостереження наявність генотипу rs3798220-C корелювала із суттєвим збільшенням кількості СС-подій лише у групі плацебо, але не на тлі лікування АСК (McNeil et al., 2018). Загалом приймання АСК було пов'язане зі зниженням частоти МАСЕ у всіх учасників на 1,7 події на 1 тис. людино-років, але з еквівалентним збільшенням епізодів кровотечі. Чиста користь була отримана лише у носіїв SNP rs3798220-C і у випадках генотип-асоційованого ризику підвищення рівня Lp(a). У цих підгрупах пацієнтів АСК ефективніше знижувала частоту МАСЕ на 11,4 і 3,3 подію на 1 тис. людино-років відповідно (Lacaze et al., 2022).

Обидва зазначені дослідження проводилися виключно за участю хворих європейського походження. Тож не зрозуміло, чи можна поширити отримані висновки на осіб іншої етнічної групи. Поліморфізм rs3798220-C рідко зустрічається у чорношкірих людей і був виявлений лише у гетерозиготних носіїв. Отже, доцільно провести подібні генетичні дослідження із залученням чорношкірих учасників з використанням поширених у цій популяції генотипів, які призводять до збільшення вмісту Lp(a), наприклад rs9457951 (Lee et al., 2017). Додатковим обмеженням в обох випробуваннях була відсутність інформації щодо впливу АСК на смертність.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

На додаток, ці дослідження ґрунтуються виключно на геномних даних, а результатів на підтвердження переваг АСК щодо концентрації Lp(a) бракує.

У 2024 р. стали доступними результати двох обсерваційних досліджень (на основі проведених раніше масштабних випробувань), які мають пролити світло на нерозв'язані питання. В них вивчалася роль АСК у популяціях із різними концентраціями Lp(a) незалежно від етнічного походження в межах первинної профілактики.

Перше дослідження ґрунтувалося на даних проспективного когортного випробування MESA (2024) за участю 6814 осіб без ССЗ в анамнезі на вихідному рівні. Ефект регулярного приймання АСК оцінювали у пацієнтів, розділених на підгрупи: 1760 та 423 осіб із Lp(a) ≤ 50 та > 50 мг/дл відповідно. Застосування АСК сприяло значному зменшенню випадків ІХС майже на 50% в осіб із підвищеним Lp(a), але не за нижчого показника. Примітно, що в обох підгрупах хворих спостерігався подібний ризик ІХС незалежно від використання АСК. Загалом приймання АСК асоціювалося із незначним збільшенням сильних кровотеч порівняно з учасниками, які не отримували препарат, незалежно від концентрації Lp(a): 17,5 vs 12,5% відповідно (Bhatia et al., 2024).

У другому ретроспективному дослідженні використовувалися дані випробування NHANES III для вивчення зв'язку між використанням АСК, рівнями Lp(a) і СС-смертністю в осіб без МАСЕ в анамнезі на початковому рівні (Burt et al., 1994). Для спостереження були відібрані лише ті пацієнти, які мали доступні вихідні вимірювання Lp(a) й регулярно приймали АСК (n=2990). За результатами, протективний ефект АСК мав місце у випадках Lp(a) > 50 мг/дл на тлі регулярного лікування і без нього (1,2 vs 3,9 летальної події на 1 тис. людинороків відповідно). Багатофакторний аналіз виявив зниження ризику фатальних СС-подій більш ніж на 50% при постійному використанні АСК у пацієнтів із підвищеним рівнем Lp(a), але не у разі показника в межах норми (Razavi et al., 2024).

Таким чином, обидва вищезазначені дослідження демонструють сприятливий ефект АСК в осіб із гіперліпопротеїнемією. Однак бракує даних щодо отриманих пацієнтами дозувань і точної частоти приймання АСК.

Механізми, за допомогою яких АСК може знижувати СС-ризик у пацієнтів із підвищеним рівнем Lp(a) в межах первинної профілактики, повністю не з'ясовані. Потенційні механізми, які, найімовірніше, частково відповідають за сприятливий ефект АСК, наступні (рисунк):

1. АСК дещо знижує рівень Lp(a). А. Kagaawa et al. (1999) виявили зменшення концентрації аполіпротеїну (а) до 73% у культурах гепатоцитів людини, які піддавалися впливу розчину, що містив 5 ммоль/л АСК, порівняно із контрольною групою. Схоже, що АСК зменшувала продукцію аполіпротеїну (а) шляхом інгібування транскрипції гена LPA та експресії мРНК аполіпротеїну (а). Автори подальших досліджень дійшли висновку, що АСК у низьких дозах може знижувати рівень Lp(a) на 18-56%, а у випадках екстремальних початкових концентрацій Lp(a) – навіть на $> 80\%$. Ці випробування включали пацієнтів із підтвердженими АССЗ, і опосередковане АСК зменшення Lp(a) спостерігалось переважно в осіб із показником > 30 мг/дл (Akaike et al., 2002; Ranga et al., 2007). На жаль, відсутні дослідження, в яких би вивчали вплив АСК на концентрацію Lp(a) в межах первинної профілактики, тому залишається незрозумілим, чи зберігається потужний сприятливий ефект препарату за таких умов.

2. Lp(a) сприяє активації та агрегації тромбоцитів. Завдяки значному антитромбоцитарному й антитромботичному ефектам, приймання АСК ймовірно асоційоване зі зниженням СС-ризiku в пацієнтів із високим рівнем Lp(a) шляхом протидії впливу Lp(a) на утворення тромбів (Zhu et al., 2021; Liu et al., 2022).

Таким чином, АСК може бути важливим інструментом для мінімізації СС-ризiku в межах первинної профілактики в осіб із гіперліпопротеїнемією. Перспективні дані свідчать про те, що у певних когортах хворих із підвищеним рівнем Lp(a) СС-користь від застосування АСК може переважати ризик кровотечі. Доступні наразі дані з цього питання, хоча й обмежені, все ж є обнадійливими. З огляду на доведені проатерогенні властивості Lp(a), існує потреба у додаткових дослідженнях,

спрямованих на з'ясування будь-якого зв'язку між концентрацією Lp(a), СС-ризиком і чистою користю від застосування АСК серед різних етнічних груп.

Застосування різних форм АСК та резистентність до терапії

Наразі з метою профілактики та лікування ССЗ широко застосовуються два типи АСК – шлунково- та кишковорозчинна форми, що були розроблені для зниження гастроінтестинальної токсичності препарату. Шлунковорозчинні (буферизовані) форми містять такі речовини, як карбонат кальцію, оксид і карбонат магнію, котрі знижують концентрацію іонів водню в частинках АСК. Низька концентрація іонів водню збільшує розчинність препарату в шлунку, тим самим зменшуючи час контакту між його слизовою оболонкою та АСК (Vapoob, 2002). АСК у кишковорозчинній формі призначена для припинення розпаду препарату в кислому середовищі та проходження через шлунок без розчинення. За наявними даними, з погляду частоти й тяжкості ушкоджень кишковорозчинна форма не має переваг перед буферизованою (Toopier, 2007). Зокрема, через подразнювальну дію АСК у кишковорозчинній оболонці у пацієнтів імовірно пошкодження тонкого кишківника. Тож кишковорозчинна форма є токсичнішою для слизової оболонки тонкого кишківника, ніж інші типи АСК (Endo, 2012).

Терапевтична ефективність препарату залежить від його біодоступності. Вирішальну роль у біодоступності АСК відіграє її всмоктування. АСК – це слабка кислота, яка незначно дисоційована при рН шлунка, а отже, швидко всмоктується крізь різні його клітинні мембрани. Підвищення рН кишкової рідини призводить до посилення дисоціації АСК, що сповільнює швидкість її всмоктування (Bultas, 2013). Це призводить до зниження біодоступності АСК у кишковорозчинній формі в системі портальної вени, що пояснює її гірший антиагрегантний ефект АСК порівняно із шлунковорозчинною.

Фармакокінетичні й фармакодинамічні характеристики АСК у кишковорозчинній та буферизованій формах після перорального приймання здоровими добровольцями наведені в таблиці (Clerici, Cattaneo, 2023).

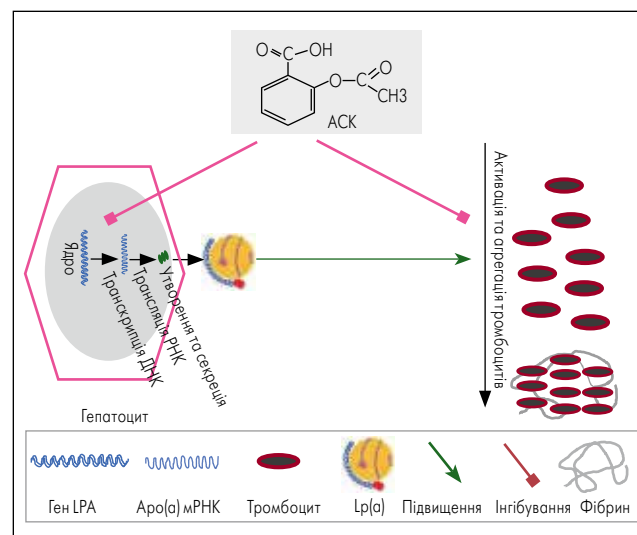


Рисунок. Потенційні механізми, за допомогою яких АСК знижує СС-ризик в осіб із підвищеним рівнем Lp(a) в межах первинної профілактики

Примітки: Опосередковане АСК зниження СС-ризiku, пов'язаного із Lp(a), зображене у вигляді трикутника механізмів. З одного боку, Lp(a), імовірно, сприяє активації та агрегації тромбоцитів, особливо через механізм активації тромбоцитів, індукованої АДФ. З іншого боку, АСК дещо знижує потенціал гепатоцитів виробляти молекули Lp(a) на стадії претранскрипції, що в поєднанні з її основним ефектом – інгібуванням активації та агрегації тромбоцитів, головним чином за рахунок пригнічення продукції ТХА₂, може сприяти зниженню ризику атеротромбозу в осіб із підвищеним рівнем Lp(a). Адаптовано за E. Giannopoulou et al. (2024)

| Таблиця. Фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики АСК у різних формах після перорального приймання | | |
|---|---|--------------------------------|
| | Кишковорозчинна | Буферизована |
| Таблетки | Мають покриття із неактивними інгредієнтами | Містять буферизовані речовини* |
| Місце абсорбції | Тонкий кишківник | Шлунок |
| Час досягнення максимальної концентрації у плазмі | 4 год | 0,4 год |
| Час до максимального інгібування вироблення тромбоксану В2 | 6-8 год | 1 год |

Примітки: * Карбонат кальцію і магнію, оксид магнію. Адаптовано за V. Clerici, M. Cattaneo (2023)

Попри те, що АСК є найчастіше використовуваним антиагрегантом, у деяких пацієнтів розвивається резистентність до лікування. За різними даними, поширеність резистентності до терапії АСК коливається від 10 до 40% (Lev et al., 2008). Вона характеризується зростанням частоти тромботичних ускладнень та збільшенням тривалості кровотеч. Останні дослідження показали, що резистентність до АСК підвищує ризик несприятливих СС-подій майже втричі у різних популяціях пацієнтів (Khan et al., 2021; Wang et al., 2018).

Під справжньою резистентністю до АСК розуміють недостатнє інгібування тромбоцитів унаслідок терапії через генетичні чинники. Крім того, виділяють поняття псевдорезистентності, що зумовлена наявністю коморбідних захворювань, медикаментозними взаємодіями, низькою прихильністю до лікування тощо. Серед можливих причин також варто відзначити неадекватне надходження діючої речовини в системний кровообіг при застосуванні АСК у кишковорозчинній оболонці.

У дослідженні вивчали вплив АСК у 40 пацієнтів, які отримували звичайну форму препарату, та у 360 – кишковорозчинну. В усіх осіб, які застосовували АСК у звичайній формі, інгібування ЦОГ через 8 год було достатнім. Натомість достатнього ефекту щодо інгібування ЦОГ у групі АСК у кишковорозчинній оболонці було досягнуто лише у 83% випадків (Grosser et al., 2013). Також автори виявили, що уповільнене та знижене всмоктування кишковорозчинної АСК призводить до псевдорезистентності до АСК. У пацієнтів із псевдорезистентністю вплив АСК на агрегацію тромбоцитів нормалізувався після використання препарату без кишковорозчинної оболонки.

В іншому дослідженні за участю здорових добровольців вивчалися три варіанти антиагрегантної терапії: АСК у кишково- і шлунковорозчинній формах та комбінований препарат (дипіридамол + АСК). Первинним критерієм ефективності був рівень інгібування тромбоксану В2 через два тижні терапії. Відсутність ефективності лікування, яка визначалася як інгібування тромбоксану В2 $< 95\%$, спостерігалася у 13 і 8% осіб, які отримували АСК у кишковорозчинній оболонці та комбіновану терапію. Своєю чергою з-поміж учасників, які приймали шлунковорозчинну форму АСК, не було виявлено жодного випадку неефективності лікування (Cox et al., 2006).

Окрім того, важливим є те, що використання АСК у кишковорозчинній формі не асоційоване із додатковою користю для захисту ШКТ. Зокрема, науковці вивчали різницю у тяжкості виразки в 70 пацієнтів із підозрою на кровотечу з тонкої кишки залежно від типу АСК. Буферизовану й кишковорозчинну форму АСК приймали 15 та 55 учасників відповідно. Середня тривалість застосування препаратів становила 72 та 60 місяців відповідно. Згідно із результатами, частка осіб із принаймні однією виразкою була значно вищою на тлі приймання АСК у кишковорозчинній оболонці, ніж у групі шлунковорозчинної АСК (38,2 vs 6,7%) (Endo, 2012).

У дослідженні за участю осіб із клінічно значущою анемією, причиною якої могла бути крововтрата у тонкій кишці, кількість таких хворих була більшою при використанні кишковорозчинної форми АСК порівняно із буферизованою – 2 і 0,3% відповідно (Nigata, 2011).

Таким чином, наявні дані свідчать про переваги щодо ефективності й безпеки шлунковорозчинної форми АСК над кишковорозчинною для профілактики ССЗ. До того ж застосування АСК у кишковорозчинній оболонці асоційоване із псевдорезистентністю до препарату.

На вітчизняному фармацевтичному ринку АСК у шлунковорозчинній формі представлена препаратом Кардіомагніл (Acino). Цей лікарський засіб використовується для запобігання ССЗ, зокрема повторному ІМ, інсульту й раптової коронарної смерті, для профілактики та лікування тромбоемболічних ускладнень, у разі гострої та хронічної ІХС. Також Кардіомагніл призначають для первинної профілактики у хворих на цукровий діабет із високим або дуже високим СС-ризиком у низьких дозах за відсутності явних протипоказань. Рішення щодо первинної профілактики мають прийматися індивідуально з урахуванням ризику ішемії та розвитку кровотеч.

Підготувала **Олена Коробка**

UA-MAGN-PUB-022025-119

①

3

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.мед.н., професор
- Г.М. Бутенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, керівник лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України
- С.І. Герасименко**, д.мед.н., професор, керівник відділення захворювань суглобів у дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д.мед.н., професор, генеральний директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.мед.н., професор
- В.М. Коваленко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.мед.н., професор
- Б.М. Маньковський**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовий**, д.мед.н., професор
- В.І. Паньків**, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник спеціалізованого відділення інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного профілю ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віцепрезидент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.мед.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, академік НАН України

Засновник – Ігор Іванченко

Видавець: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

Медична газета «Здоров'я України»

Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»

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

Поштова адреса
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35, офіс 23г

Телефон
+380 (95) 117-34-36

Редакція **zu@health-ua.com**
Відділ передплати **podpiska@health-ua.com**
www.health-ua.com

Ідентифікатор медіа: R30-03342
Передплатний індекс: 37639

Газету віддруковано в ТОВ «ГАЛЬВЕС ТРЕЙД»
03040, м. Київ, вул. Ломоносова, буд. 8.

Підписано до друку: березень 2025 р.
Замовлення № 1800325.
Загальний наклад – 12 750 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи поглядів авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні виробники та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою ① містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою ② призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.

Проводити режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2025 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**
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» **https://peredplata.ukrposhta.ua**
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Передплатний індекс – 37639
Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати:

- на 6 місяців – 788 грн
- на 1 рік – 1656 грн



Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку; при оплаті у призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки у зручний для вас спосіб:
- поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
- електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**



| | | |
|---|---|--------------------------------|
| <p>Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»</p> <p>Код ЄДРПОУ [41393830] П/р [UA253510050000026007628853200]</p> <p>Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005</p> <p>Платник: П.І.Б.</p> <p>Поштовий індекс та адреса платника</p> | <p>Вид платежу</p> <p>Період</p> <p>Сума</p> | <p>Дата «...» 20... р.</p> |
| | <p>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)</p> | <p>..... місяців (2025 р.)</p> |
| <p>Отримувач платежу: ТОВ «МЕДІАПРОСТІР «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»</p> <p>Код ЄДРПОУ [41393830] П/р [UA253510050000026007628853200]</p> <p>Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк» МФО: 351005</p> <p>Платник: П.І.Б.</p> <p>Поштовий індекс та адреса платника</p> | <p>Вид платежу</p> <p>Період</p> <p>Сума</p> | <p>Дата «...» 20... р.</p> |
| | <p>Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія» (передплатний індекс – 37639)</p> | <p>..... місяців (2025 р.)</p> |

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир



Вплив тривоги на розвиток серцево-судинних захворювань

Кожна виведена фігура має зайняти належне місце
Відомий шахіст Хосе Рауль Капабланка-і-Граупера

Останніми роками тривога є постійним супутником життя чи не кожного українця. Вона не лише являє собою причину виникнення психічних розладів, але й негативно діє на інші органи та системи. Питання впливу тривоги на розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ) розглянула в межах майстер-класу «Ліки України», що відбувся цьогоріч у січні в форматі онлайн, Наталія Миколаївна Сидорова, д.мед.н., професорка кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії (м. Київ).

Тривога та парасимпатикотонія — поєднання станів, про яке часто не згадують

Обґрунтовуючи актуальність проблеми, Наталія Миколаївна навела результати опитування у м. Дніпро за 2022 р. Так, у перші тижні повномасштабного вторгнення близько 75% респондентів скаржилися на підвищений рівень тривоги: 38% – помірну або тяжку, 37% – легку (Юр'єва та співавт., 2022).

Доповідачка підкреслила, що сенс тривоги полягає у визначенні небезпеки, попередженні шкоди/загрози тощо. Фізіологічна тривога є нормальною адаптаційною реакцією. Вона необхідна для того, аби людина могла підготуватися та нейтралізувати той чинник, що призвів до відчуття тривоги, подолати стресову ситуацію. Проте тривога може стати субсиндромальною, що проявляється гіперактивацією не тільки симпатичної, але й парасимпатичної нервової системи (ПНС), із залученням гладеньких м'язів, можливим порушенням когнітивних функцій (Хаустова та співавт., 2022).

Патологічна тривога характеризується спотворенням когнітивних процесів, психологічним захистом; це стан, який не мобілізує, а виснажує. Як наслідок, через опосередковані реакції швидко зростає рівень кортизолу, норадреналіну та інших гормонів, які беруть участь у розвитку та підтриманні стресової реакції. Такі зміни логічно призводять до порушення регуляції різних органів та систем, дизавтономії з різноманітним симптомів.

До кардіальних проявів тривоги належать:

- аритмії: серцебиття, тахікардія, екстрасистоля, електричний шторм (наприклад, вагус-зумовлений);
- коливання артеріального тиску (АТ), частіше артеріальна гіпертензія (АГ), порушення циркадного ритму змін рівня АТ (non-dipper, night riser) та показників ранішнього підвищення АТ;
- дискомфорт та неангінальний біль у ділянці серця;
- стрес-індукована кардіоміопатія (такоубо);
- страх кардіального захворювання, серцевого нападу.

Гіперактивація ПНС внаслідок тривоги асоційована із такими порушеннями ритму, як синусова брадикардія, вагус-зумовлена фібриляція передсердь (ФП), дисфункція синусового вузла (СВ), функціональні атріоventрикулярні блокади, вазовагальні синкопе (паузи), електричний шторм.

Н.М. Сидорова навела основні механізми впливу гіперактивації ПНС на розвиток порушень серцевого ритму (СР). Так, активація М-ацетилхолінових рецепторів (mAChR) у серці призводить до таких процесів, як:

1. Гіперполяризація та сповільнення спонтанної деполаризації / пейсмейкерної активності у СВ через вплив на I_f .
2. Ацетилхолінзалежний струм калію ($I_{K_{ACH}}$) викликає реполяризацію передсердь у мюцітах і є основним

активованим ацетилхоліном струмом, що скорочує тривалість потенціалу дії та сприяє розвитку реципрокної (рієнтри) тахікардії та тахіаритмії.

3. Сповільнення проведення в атріоventрикулярному вузлі.

Одним із найчастіших проявів гіперпарасимпатикотонії є ФП. У таблиці 1 наведено порівняння вагус-та адренергічно-медійованих ФП. Випадки ФП, зумовлені гіперпарасимпатикотонією, зустрічаються частіше серед молодих чоловіків, що не мають кардіальної патології, а сам пароксизм розвивається переважно вночі, у спокої або після вживання їжі та напоїв; згідно із даними деяких авторів, вагус-зумовлена ФП є поширенішою, ніж ФП, зумовлена гіперсимпатикотонією. У пацієнтів із вагус-зумовленою ФП частота серцевих скорочень до розвитку ФП, імовірно, знижена, частота шлуночкових скорочень під час пароксизму ФП також є нижчою, ніж у пацієнтів з адренергічно-асоційованою ФП. Призначення β -блокаторів та дигоксину негативно впливають на вагус-зумовлені ФП (Yeh et al., 2007).

Можливості впливу на зумовлені парасимпатикотонією порушення ритму

Доповідачка окремо виділила проблему медикаментозного та немедикаментозного впливу на вагус-зумовлені порушення ритму, які також інколи асоційовані з субсиндромальною тривогою та розвитком дизавтономії. Серед можливих впливів на вагус-зумовлені аритмії варто виділити наступні:

1. Усунення першопричини: тривожних розладів, холецистокардіального синдрому тощо.
2. Використання М-холінолітиків (блокаторів M2AChR).
3. Застосування препаратів, що блокують окремі ланки реалізації парасимпатичного впливу: блокаторів GIRK1 та GIRK4 – блокаторів медіатор-залежних K^+ -каналів (у процесі розробки та оцінки).
4. Кардіонейроабляція.

Наталія Миколаївна розглянула можливості використання антиаритмічних препаратів (ААП) у пацієнтів із парасимпатикотонією (табл. 2). Вона підкреслила, що на сьогодні хінідин, дизопірамід, етмозин та лапаконітину гідробромід не зареєстровані в Україні. Таким чином, серед ААП із ваголітичними властивостями у нашій країні залишається єдиний препарат ІС класу – етацизин, який також рекомендований для застосування при вагус-опосередкованій ФП.

Вплив етацизину на парасимпатичну нервову систему

Доповідачка зазначила, що на тлі стимуляції вагусу етацизин, на відміну від багатьох ААП, зберігає електрофізіологічну ефективність, частково усуває



Н.М. Сидорова

брадикардію, попереджає прискорення проведення по передсердях та вкорочення ефективних рефрактерних періодів передсердь. Ці властивості пов'язані з холінолітичною дією препарату. Етацизин порівняно із морацізином демонструє суттєвішу користь при ваготонічній ФП за рахунок виразнішого впливу на ефективний рефрактерний період.

Зокрема, підкреслено високу ефективність етацизину саме при вагус-зумовлених порушеннях ритму як у клінічних дослідженнях, так і на окремих прикладах. Наведено цікаві дані М.А. Khalikova et al. (2023), які розглядали потужність сповільнення ритму (DC) як предиктор користі препаратів ІС класу щодо пароксизмальної ФП. Вищий показник DC свідчить про переважання парасимпатичного компонента вегетативної нервової системи, нижчий – симпатичного. При DC >5,9 мс ймовірність ефективності етацизину зростає у 22 рази (відношення шансів 22, 95% довірчий інтервал 1,5; 314, p=0,009), тоді як пропafenон був найдієвішим за показників DC <4 (у випадках із більшим впливом симпатичної нервової системи).

Відповідно до національної клінічної настанови щодо ведення пацієнтів із ФП, в осіб із вагус-зумовленою ФП нині рекомендовані два лікарських засоби: етацизин (АПП ІС класу) і дизопірамід (АПП ІА класу), при цьому останній наразі не зареєстрований в Україні.

Професорка Сидорова під час доповіді згадала частину резолюції Ради експертів – спільного засідання робочої групи із порушень ритму серця ГО «Всеукраїнська Асоціація кардіологів України» і президії ГО «Всеукраїнська асоціація аритмологів України» від 10-11 жовтня 2024 р., згідно з якою:

1. Етацизин у вигляді моно- та комбінованої терапії може застосовуватися на будь-якому етапі ведення пацієнтів із пароксизмальною/персистуючою формою ФП. Тривалість лікування може розглядатися на період, який визначається клінічною потребою.

2. Етацизин ефективний у хворих із вагусною формою аритмії.

3. Етацизин є дієвим ААП для контролю синусового ритму і профілактики персистуючої ФП після електроімпульсної терапії та транскатетерної деструкції субстрату аритмії в осіб без виразної органічної патології міокарда.

4. Етацизин доведено ефективний у лікуванні суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистолій. Згідно із даними проведених досліджень, його ефективність становить 97,4% за терапії суправентрикулярних екстрасистол та 88,2% – шлуночкових.

5. Етацизин – оригінальний ААП ІС класу, що рекомендований пацієнтам без виразної структурної патології серця, за відсутності активної ішемії міокарда в осіб із серцевою недостатністю вище II функціонального класу та фракцією викиду лівого шлуночка понад 40%.

Наприкінці минулого року на XXV Національному конгресі кардіологів України були оприлюднені результати клінічного дослідження «Оцінка ефективності й безпеки застосування препарату етацизин

| Характеристика | Вагус-медіація | Адренергічна медіація |
|--------------------------------------|--|---|
| Частота в популяції | Частіше | Рідше |
| Вік, стать | Переважаю чоловіки віком 30-50 років | Немає різниці |
| Кардіальна патологія | Зазвичай немає | Зазвичай є |
| Час настання, умови | Переважаю вночі у спокої, після вживання їжі та напоїв | Переважаю вдень, після фізичних навантажень та емоцій |
| Частота серцевих скорочень до ФП | Брадикардія | Тахікардія |
| Частота шлуночкових скорочень при ФП | Менша | Більша |
| Бета-блокатори та дигоксин | Провокують | Впливають позитивно |

Примітка: Адаптовано за Y.-H. Yeh et al. (2007)

| Клас | Препарат | Коментар |
|------|--------------------------|--|
| ІА | Хінідин, дизопірамід | М-холіноблокувальна дія без уточнення |
| ІС | Етацизин | Особливо рекомендований за вагус-асоційованої ФП в Україні, Латвії та інших країнах |
| | Морацізин (етмозин) | Наразі в більшості країн не використовується через результати дослідження CAST I/II |
| | Лапаконітину гідробромід | Холінолітичний ефект не підтверджено в експериментальних дослідженнях, не має реєстрації в Україні |

для протирецидивного лікування та відновлення ритму за схемою «таблетка в кишені» у хворих на артеріальну гіпертензію та пароксизмальну форму фібриляції передсердь» за участю 500 пацієнтів (наразі дані не опубліковані). Було показано, що застосування навантажувальної дози етацизину за типом «таблетка в кишені» є дієвим щодо відновлення синусового ритму без розвитку значних побічних реакцій. Це надає можливість пацієнтові самостійно відновлювати синусовий ритм в амбулаторних умовах за розвитку пароксизму ФП.

Отже, завдяки встановленій високій антиаритмічній ефективності Етацизин рекомендований як для постійного приймання при пароксизмальній/персистуючій формі ФП в осіб з АГ, так і за схемою, аналогічною «таблетці в кишені». Втім, не варто забувати про необхідність попереднього встановлення у стаціонарі ефективності й безпеки етацизину, як, зокрема, інших ААП ІС класу, і лише потім можливе подальше використання в амбулаторних умовах.

Таким чином, нині доступні дієві шляхи корекції аритмій внаслідок парасимпатикотонії, зокрема пов'язаної з тривогою, за допомогою ААП ІС класу етацизину – єдиного на сьогодні ААП з антихолінергічними властивостями, зареєстрованого на ринку України.

Чи впливає анксиолітик на порушення ритму серця?

Зовсім інший бік проблеми асоційованих зі стресом порушень ритму пані Сидорова висвітила у другій частині доповіді. Відомо, що симпатикотонія є логічною реакцією на стрес, розпочинаючи із фізіологічної фази тривоги. Саме цим цінний вплив на симпатикотонію профілактичних засобів щодо порушень ритму та й загалом для запобігання розвитку ССЗ.

Чи може бути корисним анксиолітик в усуненні виразної активації симпатичної нервової системи, а відтак, і при порушенні СР? Одним із представників групи анксиолітиків є препарат Адаптол® (темгіколурил), який має помірну транквілізуючу дію та послаблює відчуття тривоги, страху й роздратованості. Темгіколурил у дозі 1000-1500 мг/добу сприяє нормалізації стану вегетативної нервової системи з найбільшою ефективністю у пацієнтів із гіперсимпатикотонією. Згідно із даними низки досліджень, Адаптол® як у монотерапії, так і в комбінації з ААП у лікуванні шлуночкових аритмій,

не пов'язаних з ішемічною хворобою серця, в осіб зі значно вираженою тривогою проявив себе як високо-ефективний (Treshkur et al., 2012). Згідно з дослідженнями групи авторів (Vasilets et al., 2011), Адаптол® використовувався у пацієнтів із синдромом CLC (передчасного збудження шлуночків) та було розглянуто можливість додавання темгіколурилу до терапії аміодароном у цієї групи хворих. Відзначено, що застосування Адаптолу в пацієнтів із CLC-синдромом у комбінації з аміодароном супроводжувалося низкою позитивних неспсихотропних ефектів: зменшувалася негативна дія аміодарону на функцію синусового вузла та більшою мірою змінювалися показники варіабельності СР, відповідальні за парасимпатичний вплив. Це сприяло зниженню аритмогенної готовності міокарда при синдромі преекзитації порівняно із групою пацієнтів, що отримували монотерапію аміодароном.

Використання темгіколурилу в пацієнтів, які мають супутню тривожність, є не тільки виправданим із точки зору впливу на психічну складову синдрому, але й може допомогти посилити ефект ААП. Н.М. Сидорова наголосила, що, звісно, в цьому випадку мова не йде про лікування анксиолітиками порушень ритму. Тут анксиолітик використовується для того, щоб усунути першопричину і відновити дисбаланс симпатичної нервової системи / ПНС у пацієнтів із тривогою та порушенням ритму.

Здатність зменшувати ознаки симпатикотонії, за даними зміни параметрів варіабельності СР у пацієнтів із ССЗ, було продемонстровано в декількох дослідженнях, зокрема у роботі В.М. Коваленка та співавт. (2006) (рис. 1). Ще в одному дослідженні було показано здатність темгіколурилу впливати на показники варіабельності СР в осіб з АГ, де препарат сприяв зменшенню активності симпатичної нервової системи при використанні в комбінації з антигіпертензивною терапією (рис. 2) (Гринів, 2020).

Підсумовуючи, професорка зауважила, що застосування темгіколурилу – приваблива стратегія на додаток до стандартної терапії у пацієнтів із ССЗ (АГ, порушеннями СР) з метою моделювання дизавтономії у бік балансу за наявності ознак симпатикотонії. Водночас ААП ІС класу етацизин може використовуватися в осіб із вагус-зумовленими порушеннями

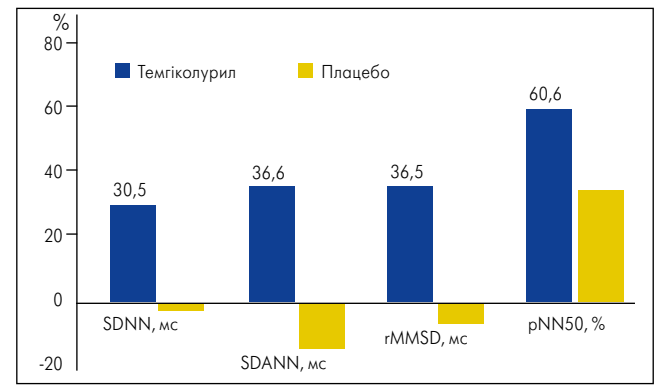


Рис. 1. Динаміка варіабельності СР на тлі застосування темгіколурилу впродовж 1 місяця в пацієнтів із ССЗ: дані плацебо-контрольованого дослідження

Примітки: SDNN – стандартне відхилення N-N інтервалів при оцінці варіабельності СР; rMMSD – показник для аналізу зміни тривалості інтервалів між послідовними серцевими скороченнями; pNN50 – суміжні N-N інтервалів, різниця між якими перевищує 50 м/с. Адаптовано за: В.М. Коваленко та співавт. (2006)

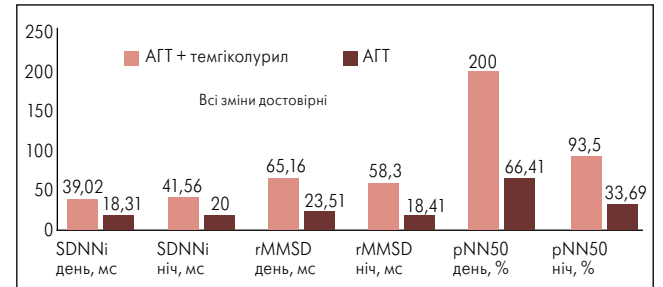


Рис. 2. Динаміка варіабельності СР (%) у пацієнтів з АГ на тлі АГ або АГ + темгіколурил

Примітки: АГ – антигіпертензивна терапія, SDNNi – середнє значення стандартного відхилення N-N інтервалів при оцінці варіабельності СР; rMMSD – показник для аналізу зміни тривалості інтервалів між послідовними серцевими скороченнями; pNN50 – суміжні N-N інтервалів, різниця між якими перевищує 50 м/с. Адаптовано за: О.І. Гринів (2020)

ритму при активації гіперсимпатикотонії. Таким чином, продемонстровано ефективність двох підходів, що можуть бути спрямовані на різні ланцюги дизавтономії внаслідок тривожного процесу, залежно від домінування симпатико-/парасимпатикотонії, для досягнення найкращого результату.

Підготувала **Альона Кочеровець**

①

3

ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Цифрове здоров'я: які відкриті дані доступні лікарям, пацієнтам та громадськості?

Відкриті дані змінюють систему охорони здоров'я в Україні, забезпечуючи пацієнтам, лікарям, громадськості, бізнесу та науковцям доступ до важливої інформації. Державні органи публікують дані, а також створюють цифрові інструменти, які допомагають контролювати фінансування медицини, відстежувати доступність ліків та покращувати якість медичних послуг.

Із нагоди Міжнародного дня відкритих даних розповідаємо, які цифрові інструменти на основі відкритих даних доступні у сфері охорони здоров'я України на сьогодні:

1. Прозорість та ефективність: договори про медичне обслуговування – дізнавайтесь, які медичні послуги надає конкретний заклад безоплатно:

- оплати за Програмою медичних гарантій – деталі щодо оплат медичних послуг закладам охорони здоров'я;
- верифікація даних в Електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) – відстежуйте інформацію щодо динаміки верифікації медичних працівників та пацієнтів.

2. Пошук медичного закладу:

- карта місць надання первинної допомоги – знайдіть найближчий медзаклад та сімейного лікаря;
- електронна карта місць надання послуг із медичної допомоги – переглядайте, в якому медзакладі надають ту чи іншу послугу, де є потрібний лікар, або де можна пройти певне обстеження;
- аптеки-учасниці програми реімбурсації – шукайте аптеки, що відпускають ліки за програмою.

3. Доступність ліків:

- телеграм-бот «Медичні закупівлі України» – оперативна інформація про наявність ліків у лікарнях, закупівлі та тендери;
- чатбот «Спитай Гриця» – цифровий помічник для пацієнтів, які отримують препарати за програмою «Доступні ліки».

4. Працездатність ЕСОЗ: статус-сторінка електронної системи охорони здоров'я – слідкуйте за працездатністю ЕСОЗ та проведенням технічних робіт.

5. Епідеміологічна ситуація: аналіз епідеміологічної ситуації – слідкуйте за динамікою захворюваності на COVID-19 та інші інфекційні хвороби.

Більше даних щодо моніторингу та статистики громадського здоров'я: www.phc.org.ua/monitoring-i-statistika.

Дані дашбордів постійно оновлюються, і кожен громадянин може використовувати їх за потреби. Відкриті дані не лише допомагають пацієнтам отримати якісну медичну допомогу, але й сприяють підзвітності державних органів та зниженню корупційних ризиків у сфері охорони здоров'я. Використовуйте відкриті дані, щоб обирати якісні медичні послуги та контролювати зміни у сфері охорони здоров'я.

Цифровізація триває: із 1 квітня постанови ВЛК оформлятимуть в електронній формі

Міністерство оборони України спільно із Міністерством охорони здоров'я України цифровізувало постанови військово-лікарських комісій. Тож відтепер ВЛК оформлятимуть свої рішення не на папері, а в електронному форматі. Для цього запроваджено електронний кабінет ВЛК у Медичній інформаційній системі ЗСУ (МІС ЗСУ).

Зазначимо, що в Україні триває реформа військово-лікарських комісій, щоби зробити процеси зручними та зрозумілими для кожного українця. Таким чином, електронні направлення на ВЛК із реєстру військовозобов'язаних «Оберіг» автоматично потраплятимуть у кабінет ВЛК, а постанови ВЛК автоматично надходять до реєстру «Оберіг» та швидше відобразяться у застосунку «Резерв+». Постанови щодо військовослужбовців зберігатимуться у МІС ЗСУ – невдовзі це спростить отримання виплат, пільг, послуг.

Цифрову трансформацію ВЛК уможливили зміни до наказу Міноборони № 402.

«За останні роки цивільна медична система досягла значного прогресу в напрямі цифровізації. Це дозволяє оптимізувати процеси та зробити сервіси зручними та зрозумілими для людей. Повномасштабна війна поставила перед державою багато нових викликів, зокрема що стосується роботи військово-лікарських комісій, тому ми активно ділимося із колегами своїм досвідом та працюємо над пошуком рішень, які б завдяки цифровізації, зробили роботу військово-лікарських комісій максимально простою, прозорою та зручною для людей», – прокоментувала Заступниця міністра охорони здоров'я України Марія Карчевич.

Із 1 квітня 2025 р. електронне оформлення довідок ВЛК та свідоцтв про хворобу стане обов'язковим для всіх комісій. Реалізувати сервіс вдалося завдяки співпраці Міноборони, Міністерства охорони здоров'я та Генерального штабу ЗСУ за сприяння Програми підтримки від Спеціального радника із питань оборони, що фінансується урядом Великої Британії, та Офісу ефективного регулювання BRDO.

Зазначимо, що онлайн-оформлення висновків ВЛК – це продовження першого етапу реформи, покликаної зробити військово-лікарську експертизу максимально зручною, швидкою та прозорою. Реформа передбачає цифровізацію процедур і вдосконалення нормативно-правової бази.

Нагадаємо, що із 1 січня 2025 р. військовозобов'язані можуть подати запит і отримати електронне направлення на ВЛК у застосунку «Резерв+». Таким чином, щоб пройти огляд для визначення придатності до служби, більше не обов'язково звертатися до ТЦК СП за паперовим документом – з електронним направленням людина прибуває напрямку до визначеного закладу охорони здоров'я для проходження огляду.

За матеріалами www.moz.gov.ua

С.М. Стаднік, д.мед.н., доцент, Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

Синдром обструктивного апное сну в кардіологічній практиці

Істинно знати що-небудь – значить знати його причини

Френсіс Бекон

Серед різноманітних проблем сучасної кардіології вельми актуальною є профілактика патологій серцево-судинної (СС) системи. Важливість проблеми визначається тенденцією до зростання частоти СС-подій, їх провідним значенням для інвалідизації та смертності населення. Незважаючи на певні успіхи у лікуванні, серцево-судинні захворювання (ССЗ) щорічно забирають близько 17 млн життів у світі. В Україні у структурі загальної інвалідизації та смертності населення понад 50% припадає саме на частку ССЗ. Оцінка ризику СС-смерті багатогранна і складна, особливо серед осіб без встановленого ССЗ. У зв'язку із цим особливо актуальною видається розробка методів ранньої персоналізованої діагностики ризиків розвитку ССЗ та їх ускладнень.

Визначення та поширеність СОАС

Останніми роками увага вчених як у нашій країні, так і за кордоном спрямована на вивчення проблеми синдрому обструктивного апное сну (СОАС). З одного боку, це зумовлено високою поширеністю СОАС, що у загальній популяції становить до 9% серед жінок та до 24% серед чоловіків віком 30-60 років [3]. До того ж він має тенденцію до зростання із віком – до 56% з-поміж жінок та 70% у чоловіків віком від 65 років [4].

З іншого боку, СОАС розглядають як значущий, потенційно модифікований чинник ризику виникнення ССЗ, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ), зокрема рефрактерної до терапії, порушень серцевого ритму та провідності, хронічної серцевої недостатності (ХСН), раптової серцевої смерті, гострих і хронічних форм судинної патології головного мозку [5]. Розвиток СОАС асоційований із підвищеною летальністю: найчіткіше цей зв'язок простежується щодо смертності від ІХС, особливо серед чоловіків від 40 до 70 років із тяжким ступенем СОАС [6].

У країнах зі збільшенням кількості населення СОАС загрожуює перерости у масштабну соціально-економічну проблему. За даними Американської асоціації з вивчення апное сну (ААА), на лікування середньотяжких і тяжких форм СОАС щорічно витрачається від 65 до 165 млрд доларів – більше, ніж на терапію бронхіальної астми, серцевої недостатності, інсультів та АГ. Щорічні витрати на осіб із СОАС є удвічі більшими, ніж на пацієнтів без СОАС, оскільки в перших часто спостерігаються АГ, інсульти, депресія та сексуальна дисфункція [7].

СОАС – стан, за якого мають місце рецидивні епізоди припинення легеневої вентиляції (апное/гіпноное) під час сну, зумовлені періодичним спадінням верхніх дихальних шляхів (ВДШ) на рівні глотки та припиненням легеневої вентиляції за збережених дихальних зусиль, тривалістю щонайменше 10 с. Також для СОАС характерні короткочасні епізоди гіпоксемії та несвідомі пробудження, що реєструються на електроенцефалограмі (ЕЕГ), які виникають після цього. Як критерій СОАС розглядають кількість обструктивних подій (апное, гіпноное, пробудження, пов'язані з диханням) понад 5 на годину в пацієнтів, які мають хоча б один із таких симптомів, як ненавмисні епізоди засинання, денна сонливість, неосвіжаючий сон, втома, задишка, гучне хрипіння, зупинки дихання. За відсутності скарг діагностичним критерієм є індекс апное/гіпноное (ІАГ) ≥ 15 епізодів на годину сну [8].

Чинники ризику СОАС

Окрім добре вивчених чинників ризику СОАС, як-от вік, стать, період після менопаузи, окружність ший та ожиріння, також виділяють:

1. Потяюкуріння та вживання алкоголю.
2. Застосування низки препаратів (снодійних, транквілізаторів, опіодів, міорелаксантів, чоловічих гормонів).

3. Вроджені особливості будови носоглотки (низько розташоване м'яке піднебіння, подовжений піднебінний язичок), нижньої щелепи (ретро- і мікронатія).

4. Набута патологія (аденоїди, поліпи, викривлення носової перегородки).

5. Хвооби центральної та периферичної нервової системи (інсульти, міодистрофії, міопатії).

6. Патології органів дихання (хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма).

7. Спадкові дефекти хромосом 2р, 8р, 19р.

Встановлено, що акромегалія, гіпотиреоз і цукровий діабет також є факторами ризику розвитку СОАС [9].

Таким чином, різні варіанти причинних чинників у пацієнтів із СОАС формують вузькість ВДШ і малий просвіт повітряпровідного глоткового простору. Це є причиною обструкції ВДШ, гіпоксії життєво важливих органів, формування патологічної системи гомеостазу сну, порушення в роботі серцево-судинної та інших систем організму.

Патогенез і патофізіологія СОАС

Патогенез і патофізіологія СОАС вивчені досить глибоко. Хрипіння виникає внаслідок зміни конфігурації та властивостей ВДШ під час сну [10]. Нестабільність дихальних шляхів може призвести до їх звуження або закриття. Місця обструкції визначаються фоновим нервово-м'язовим тонусом і стадією сну (переважно REM-сном зі швидкими рухами очних яблук та гіпотонією м'язів ВДШ) [11-13]. Хрипінню сприяють також анатомічні особливості, генетичні чинники та вплив навколишнього середовища [11, 12, 14, 15].

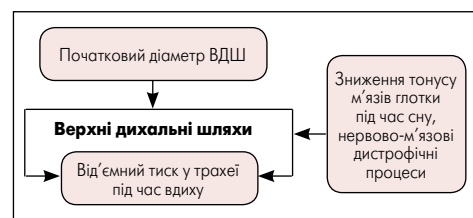


Рис. 1. Механізм обструкції дихальних шляхів під час сну

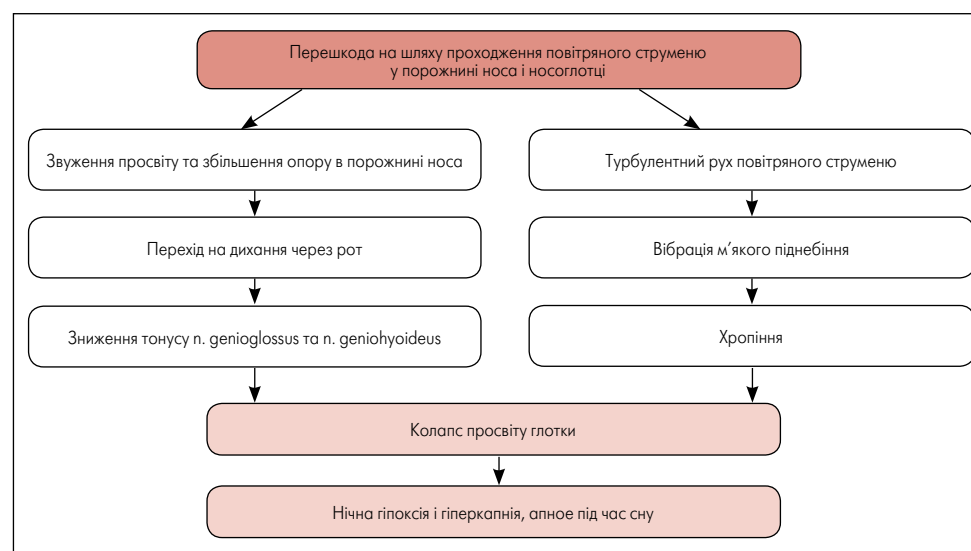


Рис. 2. Патогенетичний зв'язок між порушенням носового дихання, хрипінням та апное під час сну

Хрипіння зумовлює вібрація м'яких тканин глотки, піднебіння та язичка під час вдиху та видиху, і воно може виникати за чисто носового дихання. Нестабільність стінок дихальних шляхів, її транзиторний або постійний характер визначаються об'ємною швидкістю повітряного потоку, геометрією та резистентністю дихальних шляхів [16]. За даними літератури, прохідність ВДШ визначається діаметром їх просвіту, тонусом гладких м'язів і величиною від'ємного тиску в трахеї та бронхах під час вдиху (рис. 1).

На всі ці показники впливають чинники, що ускладнюють носове дихання та зменшують об'ємну швидкість або збільшують турбулентність повітряного потоку (рис. 2), зокрема, гіпертрофія та рихлість тканин носоглотки, викривлення носової перегородки тощо. Ці ж чинники призводять до появи хрипіння, а згодом – до колапсу стінок глотки, що сприяє подальшій обструкції дихальних шляхів.

Клінічна картина СОАС

Клінічно СОАС проявляється гучним хрипінням із зупинками дихання уві сні на тлі часткової або повної обструкції ВДШ зі збереженням дихальних зусиль. Далі, коли відбувається мікроактивація головного мозку, людина захропує, робить кілька глибоких вдихів, після чого дихання на деякий час відновлюється. Сон у пацієнтів із СОАС неспокійний, неосвіжаючий, внаслідок чого вони часто відчувають тяжку непереборну денну сонливість.

Представлено дві групи клінічних симптомів у пацієнтів із СОАС [17]:

- **нічні:** хрипіння, зупинка дихання, пробудження, іноді з відчуттям нестачі повітря, прискорене нічне сечовипускання, гастроєзофагеальний рефлюкс, пітливість, сухість у роті, підвищена рухова активність та гіпнагогічні галюцинації;
- **денні:** ранковий біль голови, надмірна денна сонливість, відчуття втоми та розбитості після пробудження та протягом дня, зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, депресія, дратівливість, зниження лібідо та потенції.



С.М. Стаднік

На особливу увагу заслуговує порушення когнітивних функцій при СОАС. У пацієнтів із СОАС страждають довготривала вербальна і зорова пам'ять, виконавчі функції (як-то перемикання з одного завдання на інше, гальмівний контроль, залучення оперативної робочої пам'яті, гнучкість мислення) та увага. У проспективних дослідженнях було доведено, що СОАС підвищує ризик помірних когнітивних розладів та деменції [18].

У пацієнтів молодого й середнього віку із СОАС та ожирінням визначено незалежні предиктори раннього старіння серця: розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та формування діастолічної дисфункції. Розуміння віку серця допоможе визначити швидкість його біологічного старіння і дасть змогу оцінити ризик розвитку СС-ускладнень в осіб із СОАС [19].

Клінічна картина СОАС тісно пов'язана з асоційованими клінічними станами, які можуть виникати та/або посилюватися на тлі розвитку захворювання. Пацієнтів із СОАС відносять до групи високого ризику ендокринологічних та метаболічних захворювань, доведено вплив СОАС на розвиток і несприятливий перебіг ССЗ [20].

Зв'язок СОАС із ССЗ

Атеросклероз та його ускладнення

Порушення дихання уві сні підвищують ризик патологій СС-системи, більшість з яких патогенетично пов'язані з розвитком атеросклерозу, як-то АГ, ІХС, цереброваскулярні захворювання, порушення серцевого ритму і провідності, ХСН. Одним із чинників, що зумовлюють виникнення ССЗ при СОАС, є підвищений ризик атеросклерозу.

На сьогодні весь каскад патогенетичних подій, що відбуваються в організмі пацієнта, який страждає на СОАС, розглядають крізь призму хронічної інтермітувальної гіпоксемії (ХІГ) (рис. 3) [21].

ХІГ змінює функцію хеморецепторів сонних артерій та індукує секрецію катехоламінів мозковою речовиною наднирників. Своєю чергою це призводить до підвищення тону симпатичної нервової системи й активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) зі зниженням чутливості нирок до передсердного натрійуретичного пептиду. Все це зрештою здатне спричинити виникнення стабільної АГ та інших уражень СС-системи [22-24]. У відповідь на ХІГ в організмі значно підвищується рівень вільних радикалів кисню із розвитком оксидативного стресу. При СОАС він є причиною органних ушкоджень із боку СС-системи [25].

Також оксидативний стрес асоційований із порушенням регуляції секреції ендотеліальної синтазою оксиду азоту та інгібуванням репарації ендотелію. У пацієнтів із СОАС за нормальної маси тіла збільшення товщини комплексу «інтіма-медіа» корелює із появою маркерів оксидативного стресу [26].

Окрім того, даними численних досліджень підтверджено зв'язок ХІГ із розвитком системного запалення. За допомогою активації чинників транскрипції, індукованих гіпоксією (HIF-1, сімейний прозапальний фактор), у крові підвищується рівень прозапальних цитокінів і маркерів запалення, як-от фактор некрозу пухлини α , інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-8), С-реактивний білок, що сприяє генерації запальних змін [27, 28]. Всі перелічені ланки патогенезу СОАС незалежно або опосередковано через ендотеліальну дисфункцію є провідними чинниками атерогенезу [29].

Артеріальна гіпертензія

Велику роль СОАС відіграє у розвитку АГ. За даними VII доповіді Об'єднаного національного комітету США із профілактики, діагностики, оцінки та лікування високого АТ, більш ніж половина всіх пацієнтів із СОАС страждають на АГ. СОАС посідає перше місце серед усіх причин вторинних АГ [30]. Для СОАС характерна ранкова АГ, проте на практиці вона зустрічається рідко, а частішою знахідкою є систоло-діастолічна або переважно діастолічна АГ із високими рівнями АТ у ранковій та вечірній години [31]. Нині прийнято розглядати СОАС як причину формування не тільки нічної, але й денної АГ.

У нічні години АТ фізіологічно знижується, що поглиблюється на тлі епізоду апное. Потім, унаслідок мікропробудження мозку, вентиляція відновлюється, спостерігається різке підвищення АТ, після чого АТ поступово приходиться до норми. В осіб з апное середній нічний АТ може бути таким самим, як середній денний АТ або перевищувати його. Тобто добовий профіль АТ відповідає типу non-dipper або night-peaker, зокрема у тих пацієнтів, у котрих не рес-труктується АГ у денні години [31]. Серед хворих на СОАС спостерігається висока поширеність резистентної АГ.

До механізмів, що відповідають за розвиток АГ при СОАС, належать:

- ожиріння;
- підвищена активність симпатичної нервової системи;
- пошкодження судинного ендотелію;
- судинне ремоделювання;
- ендотеліальна дисфункція;
- ендотелін-опосередкована вазоконстрикція;
- гіперальдостеронізм;
- атеросклероз.

Зрозуміло, що само по собі ожиріння відіграє суттєву роль у формуванні АГ. Проте виявлено, що апное, незалежно від супутнього ожиріння, може бути чинником ризику АГ. Одним із механізмів підтримки стійкого високого АТ у пацієнтів з СОАС є підвищена симпатична активність. ХІГ і гіперкапнія пов'язані з постійною стимуляцією хеморецепторів синокаротидної та аортальної зон, що призводить до активації симпатичної нервової системи. Підвищена симпатична активність зумовлює периферичну вазоконстрикцію, що сприяє різкому підвищенню АТ у період відновлення дихання після апное, а також активації РААС [32]. Є дані про те, що підвищена симпатична активність зберігається і під час неспання, що може бути причиною підвищеного денного АТ [33]. Проте остаточно механізми підвищення АТ у денні години невідомі. До можливих чинників належать ендотеліальна дисфункція та інсулінорезистентність.

Іншим механізмом формування резистентної АГ при СОАС може бути гіперальдостеронізм. Виявлено достовірну кореляцію між тяжкістю СОАС і концентрацією альдостерону в крові у ранковій годині. Формуванню резистентної до терапії АГ при СОАС також може

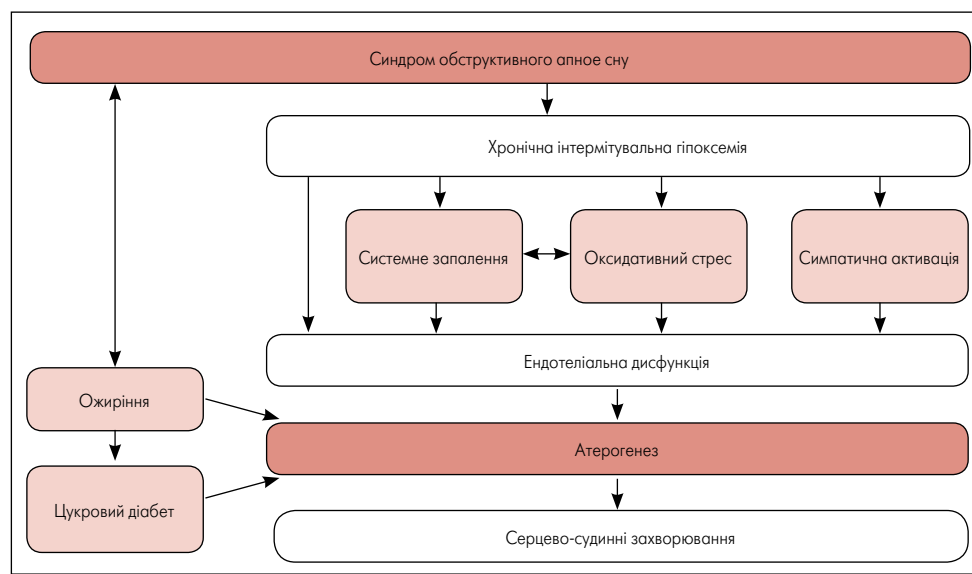


Рис 3. Патогенез розвитку та прогресування ССЗ при СОАС

сприяти ушкодженням нирок, на що вказує, наприклад, вищий рівень альбумінурії в осіб із СОАС та АГ порівняно з пацієнтами без СОАС [32]. Імовірно, СОАС діє на ниркову гемодинаміку внаслідок того, що коливання внутрішньогрудного тиску у нічні години впливають на системний і нирковий венозний тиск [34].

Розвиток ендотеліальної дисфункції при СОАС також відіграє роль у формуванні стійкої АГ. Один із можливих механізмів – вазоконстрикція, що виникає в результаті підвищеної продукції ендотеліну-1 внаслідок гіпоксії. Ендотелін-1 являє собою потужний вазоконстриктор, що виробляється ендотелієм артерій і відповідає за місцеву авторегуляцію судинного тону. Після відновлення оксигенації продукція ендотеліну-1 приходить до норми, і стимул до вазоконстрикції послаблюється. Циклічні зміни у рівні ендотеліну в нічні години призводять до виникнення рефрактерної АГ [35].

Є припущення, що рівень вазодилаторів (простацикліну, тромбоксанів) у цієї категорії пацієнтів знижений, проте це підтверджується не всіма дослідниками. Так, наприклад, наявні дані, що ХІГ призводить до зростання концентрації транскрипційного фактора HIF-1, який сприяє підвищеному вивільненню передсердного натрійуретичного пептиду типу А (ANP) і мозкового натрійуретичного пептиду типу В (BNP). Під час епізодів апное формується від'ємний внутрішньогрудний тиск, що збільшує венозне повернення до серця й легень, зумовлює розтягнення правого передсердя та провокує вироблення ANP і BNP [34]. Передсердний натрійуретичний пептид є антагоністом більшості вазоконстрикторів, блокує РААС та чинить вазодилатувальну, натрійуретичну та діуретичну дію, тим самим сприяючи короточасному контролю АТ.

Таким чином, СОАС є незалежним чинником ризику підвищення АТ, зокрема розвитку тяжкої, рефрактерної АГ.

Порушення серцевого ритму і провідності

Для осіб із СОАС характерні порушення ритму і провідності під час сну, а отже, у цих пацієнтів вищий ризик раптової серцевої смерті [36]. Доведено, що СОАС асоційований із розвитком фібриляції (ФП) та тріпотіння передсердь, тяжких шлуночкових порушень ритму.

Тяжкість апное достовірно корелює із підвищеною ймовірністю виникнення ФП та ектопічних шлуночкових ритмів. Слід зазначити, що ризик розвитку ектопічних шлуночкових ритмів більшою мірою корелює із СОАС і гіпоксією, тоді як ФП переважно асоційована із синдромом центрального апное. Відносний ризик виникнення порушень ритму (нестійкої шлуночкової тахікардії) у перші 90 с після епізоду апное у 18 разів вищий, ніж за нормального дихання [5].

Наявність СОАС в анамнезі потенційно підвищує ризик рецидиву ФП після абляції: імовірність прожити один рік без аритмії у групі низького ризику СОАС або із СОАС

легкого ступеня тяжкості становить 48,5%, а у разі тяжкого СОАС – 14,3% [5].

В основі виникнення порушень ритму та провідності лежить декілька механізмів:

1. Інтермітувальна гіпоксія, пов'язана з активацією вегетативної нервової системи й розвитком ОС, призводить до пошкодження кардіоміоцитів, зміни збудливості та скоротливості міокарда. Гіпоксія, підтвержена при полісомнографії, асоційована із достовірними гемодинамічними порушеннями функції обох шлуночків. Індуковане гіпоксією порушення наповнення ЛШ корелює із гострими змінами геометрії лівого передсердя (ЛП). На тваринних моделях показано, що підвищення кінцевого діастолічного тиску в ЛШ під час епізоду апное корелює із достовірним збільшенням ЛП [37].

1. Деякі вчені вважають, що гостра дилатація ЛП може спровокувати ФП. Дійсно, гостре розтягнення передсердя традиційно пов'язане із підвищеною схильністю до розвитку ФП. Хоча механізми, що лежать в основі цього, є доволі складними і не до кінця з'ясованими, можна припустити, що шляхом корекції гострих гемодинамічних змін у ЛП є імовірність запобігти виникненню ФП.

Високий ступінь гіперкапнії також впливає на електрофізіологію передсердь шляхом сповільнення проведення по передсердях і підвищення рефрактерності. Після повернення до стану нормокапнії рефрактерність швидко набуває нормального рівня, тоді як уповільнення проведення зберігається. В експериментах на тваринах електрофізіологічні зміни внаслідок гіперкапнії були асоційовані з розвитком ФП [5].

2. Зростаючий негативний внутрішньогрудний тиск механічно розтягує міокард, тим самим провокуючи гострі порушення його збудливості та структурне ремоделювання [38]. Свою роль у цьому відіграє активація блукаючого нерва, що спричиняє вкорочення рефрактерного періоду міокарда передсердь і тривалості потенціалу дії та, зрештою, підвищення сприйнятливості ЛП до виникнення ФП.

3. Постійні мікропробудження головного мозку призводять до підвищеної симпатичної активності та коронарної вазоконстрикції. Окрім того, можливим механізмом запуску ФП при СОАС є запалення (шляхом прямого впливу маркерів запалення на іонні канали та сигнальні шляхи, залучені до розвитку фіброзу передсердь, впливу прозапальних цитокінів) [5].

СОАС має чіткий взаємозв'язок із розвитком брадиаритмії у нічні години. Епізоди апное можуть супроводжуватися асистолією тривалістю до десятків секунд за рахунок синоатріальної та атріовентрикулярної блокади високих ступенів. Ризик виникнення паузи та її тривалість залежать від ступеня гіпоксемії та тривалості епізоду апное (найбільш виражено під час REM-фази сну). Основною причиною брадиаритмії у таких пацієнтів є підвищена активність блукаючого нерва [36].

Хронічна серцева недостатність

Порушення дихання уві сні є незалежним чинником ризику розвитку дисфункції ЛШ та, як наслідок, серцевої недостатності. Тривалі неефективні спроби вдиху в момент обструкції створюють від'ємний внутрішньогрудний тиск, що призводить до підвищення постнавантаження на ЛШ за рахунок збільшення різниці між внутрішньогрудним і внутрішньогрудним тиском (трансмуральний тиск ЛШ). У результаті підвищується потреба міокарда в кисні. Окрім того, зростаючий від'ємний внутрішньогрудний тиск збільшує венозне повернення до правого шлуночка (ПШ), тоді як легенева вазоконстрикція (через гіпоксію) спричиняє підвищення тиску в легеневій артерії та збільшення постнавантаження на ПШ. Перерозтягнення ПШ сприяє вибухання міжшлуночкової перегородки у порожнину ЛШ, що порушує діастолічне наповнення ЛШ. Як наслідок, спостерігається зниження ударного об'єму і серцевого викиду. На скоротливу функцію міокарда також впливають гіпоксія і підвищена симпатична активність, що супроводжують СОАС [7].

СОАС може призводити до порушення систолічної функції ЛШ незалежно від наявності у хворого ожиріння. Виявлення субклінічної систолічної дисфункції ЛШ у таких пацієнтів можливе при оцінці глобальної поздовжньої деформації ЛШ. Після проведення хірургічного лікування СОАС зниження ІАГ достовірно позитивно корелює з поліпшенням показників поздовжньої деформації ЛШ [15].

Окрім зниження глобальної систолічної функції ЛШ, СОАС може стати причиною порушення діастолічної функції ЛШ, що спричиняє перерозтягнення волокон міокарда ЛП і його дилатацію. Це підтверджується даними клінічних досліджень. Так, за допомогою 3D-ехокардіографії було виявлено збільшення об'єму ЛП і порушення діастолічної функції ЛШ у хворих залежно від ступеня тяжкості СОАС [39].

Розвиток порушень дихання уві сні (як обструктивного, так і центрального генезу) в осіб із наявною ХСН обтяжує перебіг останньої та підвищує ризик розвитку несприятливих наслідків. Ефективне лікування апное сприяє збільшенню фракції викиду ЛШ, покращує нейрогуморальну активність і якість життя пацієнтів [39].

Цікаво, що у хворих на СОАС та супутню ХСН спостерігається менша сонливість, ніж у пацієнтів без ХСН. На відміну від випадків СОАС без ХСН, за поєднаної патології ступінь денної сонливості не корелює з ІАГ. Існує припущення, що ступінь денної сонливості має зворотний зв'язок з активністю симпатичної нервової системи [15].

Порушення мозкового кровообігу

Порушення мозкового кровообігу в пацієнтів із СОАС спостерігаються у 3-6 разів частіше, ніж у здорових людей [40]. Із використанням доплерографії було відзначено виразне зниження кровотоку по середній мозковій артерії у періоди нічного апное і гіпопное в осіб із СОАС. Науковці висловили припущення, що воно відіграє достовірну патогенетичну роль у зниженні мозкового кровообігу в таких пацієнтів. Визнаючи відсутність ясності у розумінні взаємозв'язку між СОАС і порушеннями мозкового кровообігу, дослідники вивчали панорамні рентгенограми зовнішніх екстракраніальних сонних артерій і клінічні дані 54 хворих на СОАС, зіставивши отримані результати із даними у контрольній групі [41]. Атеросклеротичні зміни артерій було виявлено у 22% пацієнтів і 3,7% учасників контрольної групи (p=0,0079). Автори дійшли висновку, що кальциновані атеросклеротичні бляшки значно частіше трапляються в осіб із СОАС, ніж у відповідних за статтю і віком представників контрольної групи.

З огляду на це, науковці спробували підійти до проблеми з іншого боку [41].

Продовження на наст. стор.

Початок на стор. 18

Вони провели перехресне дослідження пацієнтів, які перенесли перше в житті порушення мозкового кровообігу і перебувають у реабілітаційних центрах. У цій когорті хворих було виявлено дуже високу частоту порушень дихання уві сні. Так, при індексі порушень дихання, що дорівнює 5, частота порушень мозкового кровообігу уві сні становила 61%. Антропометричні дані та постійне нічне хропіння дозволили припустити, що обструктивні порушення дихання передували інсульту. Автори вважають, що в усіх пацієнтів із порушенням мозкового кровообігу необхідно проводити скринінг, спрямований на виявлення синдромів порушення дихання під час сну [42].

У спеціальному дослідженні науковці спробували розшифрувати патогенетичні механізми порушень мозкового кровообігу в пацієнтів із СОАС, які перебували у стані бадьорості, використавши для цього транскраніальну доплерографію і визначення газів крові тричі на день [43]. Зокрема, було вивчено судинну реакцію на гіперкапнію за допомогою індексу затримки дихання. Отримані дані засвідчили статистично достовірне зниження адаптивних можливостей судинної реакції вазодилатації на стрес, пов'язаний із гіперкапнією, у пацієнтів із СОАС.

Легенева гіпертензія

СОАС здатний викликати легеневу гіпертензію (ЛГ). Встановлено, що у пацієнтів із СОАС під час REM-сну підвищується тиск у легеневій артерії незалежно від ступеня гіпоксії [44]. Тиск у системі легеневої артерії під час неREM-сну також прогресувально підвищується від моменту виникнення нападу апное до часу його припинення. На основі даних EEG і моніторингу тиску в легеневій артерії вчені дійшли висновку, що при СОАС він підвищується у період REM-сну більшою мірою, ніж під час неREM-сну. При цьому після пробудження тиск у системі легеневої артерії не завжди залишається підвищеним. Загалом є дані, що нічна гіпоксія призводить тільки до піків підвищення у легеневій артерії, але не до стабільної ЛГ [45].

Більшість авторів вважають, що СОАС сприяє розвитку ЛГ переважно або виключно в осіб із обструктивними захворюваннями легень. Водночас вони припускають, що ЛГ може розвиватися у пацієнтів із СОАС без первинної легеневої патології [7].

Загалом доцільно вважати, що у хворих на СОАС підвищується тиск у легеневій артерії в період і REM-, і неREM-сну. Можливо, особи із СОАС схильні до високого ризику розвитку і прогресування ЛГ, якщо вони страждають на обструктивні захворювання легень. Ймовірність розвитку ЛГ у пацієнтів із СОАС без супутніх патологій легень потребує уточнення.

Діагностика СОАС

Для скринінгового виявлення СОАС створено різні інструменти, як-то берлінський анкетний опитувальник та епвортська шкала денної сонливості. Вони слугують лише для попередньої діагностики та не можуть бути підставою для встановлення остаточного діагнозу і визначення тактики лікування.

Для ранньої діагностики СОАС розглядають використання цефалометричного аналізу, що включає проведення рентгенографії черепа й оцінку стану дихальних шляхів. Проте чіткого розуміння цефалометричних змін при СОАС досі немає [46].

Запропоновано схему скануючого обстеження, що включає сім ознак:

1. Вказівки на зупинки дихання уві сні.
2. Гучне або переривчасте нічне хропіння.
3. Прискорене нічне сечовипускання.
4. Тривале (>6 місяців) порушення нічного сну.
5. Денна сонливість.
6. Ожиріння.
7. АГ, особливо нічна або ранкова.

Нааявність щонайменше трьох із цих ознак потребує проведення детальнішого, зокрема ринологічного, обстеження.

Місцеві структурні зміни та функціональні порушення ВДШ виявляє лікар-оториноларинголог. До них належать: викривлення перегородки носа, гіпертрофія носових раковин, хронічний поліпозний синусит, гіпертрофія піднебінних, трубних, глоткових і язичкових мигдаликів, вроджена вузькість просвіту глотки, кісти, гіперплазія тканин м'якого піднебіння, вади розвитку кісток лицьового скелета, набряклий ларингіт, параліч голосових зв'язок, папіломатоз гортані, добро- і злоякісні новоутворення. Увагу інтерніста мають привертати міодистрофія, міастенія, церебральний параліч, гіпотиреозидизм, які також можуть бути етіологічними чинниками СОАС [46].

Оториноларингологічне дослідження зазвичай доповнюється ендоскопією порожнини носа, глотки і гортані. Щоб виявити тенденцію до колапсу дихальних шляхів уві сні, проводять пробу Мюллера. Для цього хворому під час ендоскопічного дослідження пропонують зробити форсований вдих, закривши при цьому ніс і рот. Пробу проводять за різних положень пацієнта й різної глибини введення ендоскопа.

Інші два критерії відображають дані інструментальних досліджень: полісомнографії (ПСГ), яка є золотим стандартом діагностики ОАС, або респіраторної поліграфії [47]. ПСГ являє собою тривалу (протягом усієї ночі) реєстрацію низької електрофізіологічних показників: EEG, електроміограми, електроокулограми, об'ємної швидкості потоку повітря через ніс і рот, рухів грудної клітки й черевної стінки, сатурації кисню (SaO₂), електрокардіограми й рухової активності ніг. Аналіз EEG, електроміограми й електроокулограми дає змогу вивчити структуру сну. Зазвичай у пацієнтів із СОАС реєструються значне скорочення тривалості стадій глибокого сну і часті циклічні пробудження, зумовлені нападами апное. Моніторування об'ємної швидкості повітряного потоку через ніс і рот у поєднанні з реєстрацією рухів грудної клітки та черевної стінки дає змогу диференціювати нормальну дихальну активність, апное центрального генезу (для якого характерна відсутність повітряного потоку та рухів дихальної мускулатури) та СОАС (відсутність повітряного потоку при збереженні рухів дихальної мускулатури). Один із показників тяжкості апное – ступінь зниження SaO₂. Електрокардіограма дає змогу виявити епізоди ішемії міокарда і порушень ритму серця та їх зв'язок з апное.

Для оцінки ступеня тяжкості СОАС запропоновано використовувати ІАГ – середню сумарну кількість зупинок дихання повних чи часткових за годину, або на підставі індексу дихальних розладів – середню сумарну кількість всіх дихальних подій (апное, гіпноное та мікропробуджень, пов'язаних із дихальними зусиллями) за годину сну.

Класифікація включає три ступеня тяжкості СОАС [48]:

- 1-й ступінь (легкий) – ІАГ від 5 до 15 за годину;
- 2-й ступінь (помірний) – ІАГ від 15 до 30 за годину;
- 3-й ступінь (тяжкий) – ІАГ понад 30 за годину.

На ступінь тяжкості СОАС впливають виразність і тривалість зниження насичення крові киснем, а також тривалість самих нападів та ступінь виразності порушень структури сну. Слід зазначити, що у діагностичному алгоритмі СОАС необхідно враховувати тривалість існування інтермітувальної нічної гіпоксемії, що призводить до обтяження клінічних проявів СОАС [48].

У стаціонарній терапевтичній профілю найбільш виправданим є застосування портативних кардіореспіраторних моніторингових систем. Ці системи дають змогу проводити моніторування насичення крові киснем, визначення частоти серцевих скорочень, реєстрацію дихального потоку та хропіння за допомогою мікрофона

або датчика тиску, визначення положення пацієнта, реєстрацію рухів грудної клітки й черевної стінки, а також здійснювати моніторинг апаратної терапії.

Для діагностики повторюваних десатурацій, пов'язаних із СОАС, використовують портативну пульсоксиметрію.

Для виявлення СОАС можна опиратися на дослідження гематологічних показників, як-от лейкоцити, лімфоцити, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів і еритроцитів, тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення, гематокрит. Виявлено позитивну кореляцію між рівнем гематологічних показників і тяжкістю СОАС: чим вищий ІАГ, тим більші відхилення гематологічних параметрів. СОАС негативно впливає на ліпідний обмін і вміст креатиніну в крові [49].

Таким чином, загальнодоступні для лікарів методи обстеження, як-то спеціалізовані анкети, кардіореспіраторний моніторинг або респіраторна поліграфія, клінічний аналіз крові, наразі можуть і мають використовуватися у рутинній практиці. Для підвищення ефективності роботи лікарів із пацієнтами, які страждають на СОАС, доцільно включити ці методи обстеження до стандартів діагностики захворювань, які є чинниками ризику розвитку СОАС.

Лікування СОАС

Терапія СОАС потребує від клініцистів мультидисциплінарного підходу. Основними завданнями лікування СОАС є нормалізація ІАГ, усунення хропіння, надмірної денної сонливості, гіпоксемії уві сні та відновлення нормальної структури сну.

Запропоновано такі рекомендації щодо способу життя:

1. **Забезпечення оптимального положення голови й тіла під час сну.** Порушення дихання різко посилюються, якщо пацієнт спить, лежачи на спині, оскільки при цьому м'яке піднебіння, корінь язика і язичок зміщуються дозад, наближаючись або прилягаючи до задньої стінки глотки. Простий і ефективний спосіб примусити пацієнта позбутися звички спати на спині – пришити до спинки нічної натільної білизни спеціальну кишеню і вкласти у неї тенісний м'ячик. Щоправда, в перші тижні хворий, лягаючи на спину, прокидається, зате приблизно за місяць у нього виробляється стійка звичка спати, лежачи на боці. Западінню язика перешкоджає і підняте положення голови, а ще краще – всього тіла. Щоб створити таке положення, якщо немає можливості використовувати функціональне ліжко, під ніжки головного кінця звичайного ліжка підкладають дерев'яні бруски завтовшки 10-15 мм.

2. **Боротьба з ожирінням.** Встановлено, що у пацієнтів з ожирінням і СОАС зменшення маси тіла на 10% приводить до 50% поліпшення основних параметрів дихання під час сну. Нешкідливих лікарських засобів для боротьби з ожирінням досі не існує. Далеко не завжди вдається знизити вагу за допомогою фізичних вправ, які зазвичай викликають підвищення апетиту. Тому єдиний надійний засіб боротьби з ожирінням – дотримання низькокалорійної, збагаченої на вітаміни дієти зі значним обмеженням вмісту жирів і вуглеводів. Простий і надійний спосіб схуднути – повна відмова від хліба та борошнених продуктів.

3. **Відмова від приймання речовин, здатних викликати міорелаксацію.** До таких речовин належать насамперед снодійні засоби, транквілізатори та алкоголь. Якщо пацієнт не може відмовитися від вживання алкоголю, він у всякому разі не повинен вживати його протягом кількох годин до нічного сну.

4. **Відмова від тютюнокуріння.** Майже у всіх осіб, які курять, спостерігається розвиток хронічного фарингіту та ларинготрахеїту, для яких характерна набряклість слизових оболонок, що сприяє звуженню дихальних шляхів.

5. **Забезпечення вільного носового дихання.** Постійне закапування в ніс засобів, що містять судинозвужувальні компоненти,

не рекомендоване насамперед у зв'язку з тим, що до всіх подібних препаратів швидко розвивається рефрактерність. Тому для забезпечення вільного носового дихання зазвичай використовують механічні засоби. Найбільш добре перевіреним і ефективним із таких пристроїв – нозовент – еластична пластинка, яку закріплюють на внутрішніх поверхнях ніздрів, розширюючи їх. У разі використання нозовента ІАГ зменшувався в середньому на 47%, а SaO₂ збільшувалася орієнтовно на 10%. Застосування подібних засобів у пацієнтів з органічними захворюваннями порожнини носа неефективне, і в таких випадках показане хірургічне лікування.

Із цієї ж метою протягом багатьох десятиліть застосовувалися механічні засоби, що перешкоджають колапсу дихальних шляхів (як-то назофарінгеальна повітропроводна трубка, внутрішньоротові язикотримачі тощо), але всі вони малоефективні.

Спроби лікування СОАС низкою медикаментозних методів (трициклічними антидепресантами, гестагенами, киснем) не забезпечували стабільного та надійного ефекту. Оксигенотерапія іноді чинить задовільний вплив, але її застосування за наявності у пацієнтів гіперкапнії може дати протилежний результат.

Для зменшення денної сонливості пропонується використовувати препарати мелатоніну, фітотерапію та регулярні фізичні вправи [7]. Одночасно із лікуванням СОАС проводять патогенетичне і симптоматичне лікування пов'язаних із ним захворювань.

Лікування постійним позитивним тиском у дихальних шляхах являє собою найпоширеніший метод терапії пацієнтів із СОАС. У літературі англійською мовою сам метод позначають скороченням терміном CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, тобто постійний позитивний тиск у дихальних шляхах). CPAP-терапія ефективна в осіб із СОАС будь-якого ступеня тяжкості. Підбір режиму роботи апарата повинен проводити кваліфікований фахівець (за можливості – у галузі патології сну). Ефективність лікування контролюють повторною реєстрацією ПСГ. Частота розвитку СС-ускладнень і летальність у пацієнтів із СОАС при проведенні цього виду лікування значно знижується [50].

Апарат для CPAP-терапії складається із безшумного компресора, що подає в маску, щільно надіту на обличчя пацієнта, через гнучку трубку потік повітря під тиском 4,5-20 мм в. ст. Пристрої останніх моделей компактні, забезпечують фільтрацію і кондиціонування повітря і точну установку його тиску. Адаптація пацієнта до підвищеного тиску повітря у більшості апаратів досягається поступовим, протягом 10-45 хв, підвищенням тиску, що дає змогу хворому заснути із маскою на обличчі. Також є пристрої, що дозволяють встановлювати різні рівні тиску на вдиху та видиху (BiPAP), причому деякі з них створюють оптимальний рівень тиску автоматично (APAP). Проте суттєвих переваг цих модифікацій у плані профілактики розвитку різних ускладнень із боку СС-системи перед стандартними апаратами виявити не вдалося [51].

Основна перешкода для максимального широкого застосування CPAP-терапії – незручності, яких вона завдає хворим. Така терапія не спричиняє серйозних ускладнень, які обмежуються окремими випадками закладеності носа й виділень із нього вранці, подразненням шкіри і дуже рідко – аерофагією. Описано окремі випадки пневмоцефалії, масивної носової кровотечі [50].

Відносні протипоказання до застосування методу: бульозна емфізема легень, а також анамнестичні вказівки на пневмоторакс, пневмомедіастинум, лікворею, аномалії будови ситовидної пластинки, хронічні синусити. Абсолютні протипоказання невідомі. CPAP-терапію не слід призначати пацієнтам із глибокими аномаліями порожнини носа і глотки, які потребують хірургічного лікування. Проте якщо операція не дає очікуваного ефекту, необхідно випробувати цей метод лікування.

У 2019 р. Американська академія медицини сну сформулювала практичні рекомендації щодо лікування пацієнтів із СОАС [52]. Призначення СРАР-терапії є доцільним особам із підтвердженими СОАС і надмірною сонливістю, зниженою якістю життя, АГ. За відсутності значущих супутніх захворювань у пацієнтів із СОАС можливо розпочинати терапію як із використання АРАР, так і з ручною титрацією параметрів вентиляції у сомнологічній лабораторії. Для подальшого лікування можуть застосовуватися пристрої із постійним, фіксованим протягом усієї ночі тиском повітряного потоку (СРАР) або АРАР-апарати. За ініціації лікування СРАР-терапією всім хворим слід проходити відповідне навчання. Для усунення проблем, що виникають на початковому етапі СРАР-терапії, необхідно підтримувати контакт із пацієнтом.

СРАР-терапія більш комфортна та ефективна при застосуванні АРАР-апаратів, особливо за виразної позиційної залежності, тоді як у разі наявності значної кількості центральних дихальних подій перевагу варто віддавати СРАР-апаратам [50]. За своєчасної адекватної терапії СОАС можна досягти усунення або зменшення проявів багатьох захворювань, таких як симптоматична АГ, блокади серця, асистолії, нічні брадикардії [53].

Отримано критерії прихильності до СРАР-терапії [54]:

- рівень середньої $\text{SaO}_2 \leq 91,5\%$;
- мінімальна SaO_2 на тлі апное $\leq 76,5\%$;
- максимальна тривалість апное $\geq 60,5$ с;
- загальна тривалість апное ≥ 67 хв.

Запропоновані критерії дозволяють збільшити можливість використання даного методу лікування.

Є рекомендації щодо проведення пробної СРАР-терапії протягом 3-7 ночей до призначення постійного лікування, що може покращити комплаєнтність пацієнтів до даного методу. Показано, що застосування носових масок є кращим, ніж носоротових у зв'язку із більшою комфортністю. Проте за значних порушень носового дихання рекомендовано використовувати носоротові маски. Як стандартні підходи підвищення ефективності й переносимості СРАР-терапії застосовують зволожувач, що підігривається, і хірургічне втручання для нормалізації носового дихання [50].

У рекомендаціях наведено мінімальну тривалість СРАР-терапії для забезпечення її ефективності: в середньому 4 год на добу і не менш як 5 ночей на тиждень. За тяжкого ступеня СОАС терапія має включати весь час сну для більшого ефекту від лікування [50]. При зниженні ІАГ менш ніж 5 за годину СРАР-терапія вважається ефективною [55].

Таким чином, СРАР-терапія є ефективним методом лікування осіб із СОАС. У низці випадків вдається досягти успіху шляхом зниження ваги пацієнта. Проте з огляду на патогенетичний зв'язок СОАС та ожиріння, зменшення маси тіла у таких хворих часто пов'язане із великими труднощами. Крім того, якщо ефект СРАР-терапії щодо розладів дихання може виявлятися вже після першого сеансу її проведення, зниження ІМТ потребує місяців, а іноді й років.

Препарати на даний час успішно застосовуються для лікування денної сонливості як ускладнення СОАС. Використання медикаментозної терапії при СОАС є завчасно неефективним з урахуванням патогенетичних та патофізіологічних механізмів його виникнення. Оскільки у переважній більшості пацієнтів СОАС пов'язаний з ожирінням, а не з аномаліями верхніх дихальних шляхів, хірургічне лікування застосовується виключно після консультації оториноларингологом та за наявності показань.

Хірургічне лікування хропіння та СОАС показане пацієнтам, у яких звичне хропіння або СОАС зумовлені анатомічними дефектами порожнини носа та глотки, гіперплазією м'яких тканин (заднього піднебіння, язичка, мигдалин), викривленням носової перегородки тощо. Пацієнт, якому передбачається проведення коригувальних

операцій, має бути ретельно та всебічно обстежений; за наявності сумнівів у точності анатомічного діагнозу вдаються до додаткових методів обстеження – магнітно-резонансної та комп'ютерної томографії. Критерієм безпосередньої ефективності хірургічного лікування вважають зниження ІАГ щонайменше на 50%. За даними різних досліджень, після найпоширенішої операції – вулопалатофарингопластики – ІАГ знижується на 36-85% (у середньому – на 49%). Проте ефект далеко не завжди виявляється стійким. Тому багато хірургів вважають за краще проводити менш травматичні операції з використанням лазерних або радіохірургічних методів.

До найчастіших ранніх ускладнень хірургічного лікування належить набряк гортані, що пов'язано із чинниками, які ускладнюють інтубацію, зокрема, з характерною для пацієнтів із СОАС короткою і товстою шиєю. За набряку гортані необхідна екстрена трахеостомія. Можливі й такі «стандартні» ускладнення, як кровотеча та інфекція. Найбільш небезпечно пізні ускладнення – розвиток спайкового стенозу носоглотки, якому сприяють хірургічні помилки: надмірна резекція задніх піднебінних дужок, значна травма слизових оболонок, використання склеротизуючих речовин тощо. Усунути стеноз вкрай складно і не завжди можливо. Тому всі пацієнти, які перенесли операції з приводу звичного хропіння та СОАС, мають перебувати під постійним наглядом оториноларинголога.

Встановлено, що імплантація кардіостимулятора сприятливо впливає на перебіг СОАС. Механізм цього впливу не з'ясований, але передбачається, що імплантований стимулятор протидіє «сповільнюючій» складовій ЦНС. Можливо, що подальше вивчення проблеми дозволить розв'язати питання щодо доцільності застосування кардіостимуляції в тяжких випадках СОАС у поєднанні з брадикардією [56].

Таким чином, для лікування пацієнтів із СОАС потрібно використовувати комплексний підхід, починаючи з корекції способу життя, дієти, а за наявності середньотяжких форм захворювання – СРАР-терапію, що не тільки усуває або зменшує прояви ССЗ, але й запобігає їх негативним наслідкам. Для підвищення прихильності до СРАР-терапії необхідне тривале спостереження за хворими, проведення пробного лікування від 3 до 7 днів, використання носових масок і підігрівача зволожувача.

На прикладі клінічного випадку розглянемо актуальність СОАС у практиці кардіолога.

Клінічний випадок

Військовослужбовець, 47 років, госпіталізований до кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону м. Львів зі скаргами на частий біль голови протягом останніх 6 місяців. У поліклініці за місцем проживання у пацієнта виявлене підвищення рівня АТ до 160/100 мм рт. ст. Після обстеження встановлено діагноз: АГ І стадії, 2-го ступеня. Віднесено до групи помірного додаткового ризику (ризик 2). Рекомендовано приймати 160 мг/добу валсартану та 5 мг/добу небіволулу. Через тиждень на тлі АГ до планової терапії додано амлодипін у дозі 5 мг/добу. Протягом місяця на тлі гіпотензивного лікування показники АТ під час самоконтролю зберігалися на рівні 150-160/90-100 мм рт. ст.

Стан на момент госпіталізації. АТ – 150/100 мм рт. ст., пульс – 80 уд./хв. При ретельному зборі анамнезу встановлено, що протягом п'яти років на тлі зниження фізичної активності (штабна робота) пацієнт помітив поступове збільшення маси тіла. Протягом останніх восьми місяців турбують хропіння і порушення сну (4-5 пробуджень за ніч), сонливість у денний час після адекватного нічного відпочинку (7-8 год), підвищена втомлюваність.

Обстеження. З урахуванням скарг і даних анамнезу пацієнтові призначено кардіореспіраторне моніторування, в результаті якого

виявлено СОАС помірного ступеня (ІАГ – 17,9 епізода за годину сну). Також проведено добуве моніторування АТ середні показники систолічного і діастолічного АТ удень і вночі характерні для помірного АГ (2-го ст.). Серед особливостей добувального профілю АТ – парадоксальне підвищення систолічного АТ уночі, характерне для СОАС.

Терапія. З огляду на дані обстежень, проведено пробний курс СРАР-терапії (5 днів). Вже на 2-й день використання СРАР пацієнт відзначив поліпшення сну, появу бадьорості, підвищення працездатності. АТ, не коригований до цього прийманням комбінованого гіпотензивного лікування, стабілізувався на рівні 140/90 мм рт. ст. на тлі застосування одного антигіпертензивного препарату (периндоприлу по 5 мг/добу). Ще через один місяць за тривалої СРАР-терапії відзначено нормалізацію АТ.

Таким чином, СОАС часто приховується під масками різних кардіологічних захворювань. У наведеному клінічному випадку представлено пацієнта із резистентною АГ на тлі трикомпонентної гіпотензивної терапії. В результаті після діагностики й усунення СОАС у чоловіка спостерігалася нормалізація АТ і його добувального профілю під час лікування тільки одним антигіпертензивним препаратом.

Висновки

СОАС – поширена патологія, що призводить не тільки до серйозних цереброваскулярних ускладнень, захворювань інших органів і систем, але й до раннього старіння серця. Пацієнти із СОАС і супутніми коморбідними розладами можуть тривалий час спостерігатися у лікарів різних спеціальностей. Симптоматичне лікування, яке призначають клініцисти, не усуває СОАС, і у хворих з'являється тяжкі ускладнення, які можуть призвести до скорочення тривалості життя. Слід вважати, що впровадження комплексного міждисциплінарного підходу в стандарти діагностики дозволить поліпшити виявлення й лікування СОАС та підвищити якість життя пацієнтів.

Модифікація способу життя і використання СРАР-терапії в осіб із СОАС наразі є найадекватнішим напрямом у лікуванні цієї патології. Довгострокове спостереження за пацієнтами із СРАР-терапією дасть змогу підвищити прихильність до цього методу лікування і нададі допомогти сформулювати чіткі рекомендації щодо частоти й методики ведення цієї категорії хворих.

Зв'язок між порушеннями дихання під час сну і захворюваннями СС-системи досить складний, але поглиблення його розуміння має велике значення для лікування великої кількості пацієнтів, у яких поєднуються ці патологічні стани. Висока поширеність СОАС, серйозні наслідки для здоров'я нації та економіки диктують необхідність подальшого вивчення маркерів цієї хвороби для раннього прогнозування та первинної профілактики ССЗ, асоційованих із СОАС.

Література

- Chahal A.A. Ion Channel Remodeling – A Potential Mechanism Linking Sleep Apnea and Sudden Cardiac Death / A.A. Chahal, V.K. Somers // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5 (8). – P. 38-45.
- Mansukhani M.P. Sleep, death, and the heart / M.P. Mansukhani, S. Wang, V.K. Somers // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2015. – Vol. 309. – P. 739-749.
- Young T. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 328 (17). – P. 1230-1235.
- Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations / S. Ancoli-Israel // Sleep Medicine. – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 7-11.
- Gami A.S. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / A.S. Gami, D.O. Hodge, R.M. Herges, E.J. Olson, J. Nykodym, T. Kara, V.K. Somers // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 565-571.
- Marshall N.S. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study / N.S. Marshall, K.K.H. Wong, P.Y. Liu, S.R.J. Cullen, M.W. Knuiman, R.R. Grunstein // Sleep. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1079-1085.
- Houvelingen K.G. Sleep apnea syndrome / K.G. Houvelingen, R. Uffeln, A.C.M. Villet // Eur Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 858-866.

- Epstein L. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults / L. Epstein, D. Kristo, P. Strollo, N. Friedman, A. Malhotra, S. Patel // Clin Sleep Med. – 2009. – Vol. 5 (3). – P. 263-276.
- Floras J.S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease an Enigmatic Risk Factor / J.S. Floras // Circulation Research. – 2018. – Vol. 122. – P. 1741-1764.
- Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia / V. Hoffstein // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 64-65.
- Deegan P.C. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea / P.C. Deegan, W.T. McNicholas // Eur Respir J. – 1995. – Vol. 8. – P. 1161-1178.
- White D.P. Pathophysiology of obstructive sleep apnea / D.P. White // Thorax. – 1995. – Vol. 50. – P. 797-804.
- Guilleminault C. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome / C. Guilleminault, M. Partinen, K. Hollman // Chest. – 1995. – Vol. 107. – P. 1545-1551.
- Redline S. The familial aggregation of obstructive sleep apnea / S. Redline, P.V. Tishler, T.D. Tosteson // Am J Respir Crit Care Med. – 1995. – Vol. 151. – P. 682-687.
- Bonsignore N.R. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoea: analysis of pathogenic mechanisms / N.R. Bonsignore, O. Marrone, G. Insalaco, G. Bonsignore // Eur Respir J. – 1994. – Vol. 7. – P. 786-805.
- Strohl K.P. State of the art: recognition of obstructive sleep apnea / K.P. Strohl, S. Redline // Am J Respir Crit Care Med. – 1996. – Vol. 154. – P. 279-289.
- Baker F.C. Sleep problems during the menopausal transition: prevalence, impact, and management challenges / F.C. Baker, de Zambotti M., Colrain I.M., Bei B. // NatSciSleep. – 2018. – Vol. 10. – P. 73-95.
- Wennberg A.M.V. Sleep Disturbance, Cognitive Decline and Dementia: A Review / A.M.V. Wennberg, M.N. Wu, P.B. Rosenberg, A.P. Spira // Semin Neurol. – 2017. – Vol. 37 (4). – P. 395-406.
- Somers V. Sleep apnea and cardiovascular disease: American Heart Association Scientific Statement / V. Somers, D. White, R. Amin, T. Williams, F. Costa, A. Culebras // J Am Coll Cardiol. – 2008; Vol. 8 (52). – P. 686-617.
- Peppard P.E. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing / P.E. Peppard, T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud // J Am Med Assoc. – 2000. – Vol. 284 (23). – P. 3015-3021.
- Drager L.F. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea / L.F. Drager, L.A. Bortolotto, M.C. Lorenzi, A.C. Figueiredo, E.M. Krieger, G. Lorenzi-Filho // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 172 (5). – P. 613-618.
- Peng Y.J. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apnoea / Y.J. Peng, J.L. Overholt, D. Kline, G.K. Kumar, N.R. Prabhakar // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – Vol. 100 (17). – P. 10073-10078.
- Kumar G.K. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxiaevoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress / G.K. Kumar, V. Rai, S.D. Sharma, D.P. Ramakrishnan, Y.J. Peng, D. Souvannakitti // J Physiol. – 2006. – Vol. 575 (3). – P. 229-239.
- Peng Y.J. 5-HT evokes sensory long-term facilitation of rodent carotid body via activation of NADPH oxidase / Y.J. Peng, Yuan G, Jacono FJ, Kumar GK, Prabhakar NR. // J Physiol. – 2006. – Vol. 576 (1). – P. 289-295.
- Lavie L. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link / L. Lavie, P. Lavie // Eur Respir J. – 2009. – Vol. 33 (6). – P. 1467-1484.
- Jelic S. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea / S. Jelic, M. Padeletti, S.M. Kawut, C. Higgins, S.M. Canfield, D. Onat // Circulation. 2008. – Vol. 117 (17). – P. 2270-2278.
- Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 / G.L. Semenza // Physiology (Bethesda). – 2009. – Vol. 24. – P. 97-106.
- Belaidi E. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea / E. Belaidi, M. Joyeux-Faure, C. Ribouet, S.H. Launois, P. Levy, D. Godin-Ribuot // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (15). – P. 1309-1317.
- Kent B.D. Overview of basic mechanisms of cardiovascular disease in OSA. In: Sleep Apnea / B.D. Kent, W.T. McNicholas // European Respiratory Society Monograph. – 2010. – P. 340-359.
- Weber M.A. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American society of hypertension and the international of hypertension / M.A. Weber, E.L. Shiffirin, W.B. White, S. Mann // J Clin Hypertens. – 2014. – Vol. 32 (1). – P. 3-15.
- Tun Y. Nocturnal blood pressure during apnoeic and ventilator periods in patients with obstructive sleep apnoea / Y. Tun, S. Okabe, W. Hida, H. Kurosawa, M. Tabata, Y. Kikuchi, K. Shirato // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 14 (6). – P. 1271-1277.
- Fletcher E.C. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory / E.C. Fletcher // Am J Med. – 1995. – Vol. 98. – P. C.118-128.
- Resta O. Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome / O. Resta, L. Rana, V. Procacci, P. Guido, V. Picca, F. Scarpelli // Monaldi Arch Chest Dis. – 1998. – Vol. 53. – P. 23-29.
- Kales A. Sleep apnoea in hypertensive population / A. Kales, E.O. Bixler, R.J. Cadieu // Lancet. – 1984. – Vol. 2. – P. 1005-1008.
- Williams A.J. Sleep apnea syndrome and essential hypertension / A.J. Williams, D. Houston, S. Finberg // Am J Cardiol. – 1985. – Vol. 55. – P. 1019-1022.

Повний список літератури із 56 пунктів знаходиться в редакції

Роль розувастатину в профілактиці серцево-судинних захворювань: результати дослідження HOPE-3

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смерті у світі. Щорічно ССЗ спричиняє близько 18 млн летальних випадків і подібну кількість нефатальних серцево-судинних (СС) подій. Встановлено, що підвищений рівень холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є одним із ключових факторів ризику ССЗ, зокрема інфаркту міокарда (ІМ) та ішемічного інсульту. Основним підходом до профілактики ССЗ є модифікація способу життя, що включає відмову від куріння, здорове харчування, регулярну фізичну активність і контроль маси тіла. Однак навіть за умов дотримання цих рекомендацій ризик розвитку ССЗ не зникає повністю. Тому часто необхідні додаткові терапевтичні втручання, серед яких особливе значення має фармакологічна корекція дисліпидемії за допомогою статинів.

З метою оцінки впливу зниження рівня ХС ЛПНЩ на частоту СС-подій серед пацієнтів із проміжним ризиком ССЗ було проведено дослідження Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) (Lonn et al., 2016). Це масштабне міжнародне випробування охоплювало учасників різного етнічного походження із шести континентів та було присвячене оцінюванню віддалених ефектів використання розувастатину в низці популяцій хворих із різними профілями СС-ризиків.

Мета й характеристики дослідження

У дослідженні HOPE-3 вивчали ефективність і безпеку зниження рівня ХС ЛПНЩ за допомогою розувастатину в дозі 10 мг/добу для профілактики СС-подій серед осіб із проміжним ризиком без клінічних проявів ССЗ, що визначається як річний ризик основних СС-подій близько 1% (Lonn et al., 2016).

Дослідження HOPE-3 проводилося в 228 медичних центрах у 21 країні; набір учасників тривав із травня 2007 р. по листопад 2010 р. Загальна кількість пацієнтів нараховувала 12 705 осіб, які були рандомізовані для отримання розувастатину в дозі 10 мг/добу (n=6361) або плацебо (n=6344) в активній фазі дослідження. Хворі продовжували активне лікування до грудня 2015 р. (медіана – 5,6 року).

Наприкінці активної фази приймання розувастатину та плацебо було припинене, після чого розпочалася пасивна фаза дослідження. Учасники мали проходити подальше спостереження у свого лікаря, який призначав відповідну терапію залежно від індивідуальних характеристик пацієнта. Під час пасивного спостереження використання ліпідознижувальних препаратів було на розсуд кожного лікаря, відповідального за клінічну допомогу. Період пасивного спостереження тривав до грудня 2018 р. Загальний середній період дослідження становив 8,7 року (Bosch et al., 2021).

Результати дослідження: переваги та безпека терапії розувастатином

На початковому етапі дослідження середній показник загального ХС становив 5,22 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 3,31 ммоль/л, аполіпопротеїну В (апо-В) – 1,02 г/л.

Через рік лікування рівень ХС ЛПНЩ був на 1,02 ммоль/л нижчим у групі розувастатину порівняно із плацебо, через три роки – на 0,90 ммоль/л та наприкінці дослідження – на 0,76 ммоль/л. Кумулятивна середня різниця між групами за вмістом ХС ЛПНЩ становила 0,90 ммоль/л (26,5%) (рис. 1). Додатково спостерігалися позитивні зміни інших показників ліпідного обміну. Так, загальний рівень тригліцеридів на тлі приймання розувастатину був на 0,24 ммоль/л нижчим та апо-В – на 0,23 г/л нижчим, ніж у групі плацебо. Ці результати підтверджують стійке зниження атерогенних ліпідів та підтримку ефекту розувастатину протягом тривалого часу.

Результати дослідження HOPE-3 продемонстрували, що застосування розувастатину асоційоване зі значним зниженням ризику СС-подій, що включають (рис. 2):

- інсульт;
- ІМ;
- необхідність виконання коронарної ревазуляризації.

Загальна частота інсультів була достовірно нижчою у групі розувастатину порівняно із плацебо. Зокрема, менша кількість ішемічних інсультів спостерігалася на тлі застосування розувастатину, ніж у групі плацебо (41 vs 77), а геморагічних інсультів було незначно більше у групі терапії (11 vs 8), та частота випадків субарахноїдальних

крововиливів була зіставною в обох досліджуваних групах (4).

Було виявлено, що розувастатин сприяв значному зменшенню кількості випадків ІМ та необхідності у проведенні коронарної ревазуляризації порівняно із плацебо. Отримані результати підтверджують ключову роль розувастатину в стабілізації атеросклеротичних бляшок та зниженні ризику гострих коронарних подій.

Окрім того, загальна смертність при лікуванні розувастатином була нижчою, ніж у групі плацебо. Смерть від СС-причин сталася у 154 учасників (2,4%) на розувастатині та у 171 (2,7%) – на плацебо, а від інших причин – у 180 (2,8%) та 186 (2,9%) відповідно. Сукупна кількість летальних випадків становила 334 у групі розувастатину та 357 – плацебо (Salim et al., 2016).

При аналізі безпеки терапії розувастатином у межах дослідження HOPE-3 було зафіксоване значне зниження частоти госпіталізацій із приводу ССЗ порівняно із групою плацебо: показник становив 4,4 та 5,8% відповідно. Загальна кількість госпіталізацій із будь-яких СС-причин також була нижчою на тлі застосування розувастатину, ніж плацебо (444 vs 596). Отримані результати свідчать про те, що лікування розувастатином дозволяє знизити необхідність госпіталізації на 24% у пацієнтів із проміжним СС-ризиком. Зниження частоти госпіталізацій може бути пояснене

не лише зменшенням СС-подій, таких як ІМ чи інсульт, але й запального процесу в судинах, стабілізацією атеросклеротичних бляшок і покращенням ендотеліальної функції.

Протягом 3,1 року додаткового спостереження за учасниками дослідження HOPE-3 без діагностованого ССЗ, які мали проміжний ризик розвитку СС-подій, науковці виявили подальше зниження частоти СС-подій серед тих, хто отримував розувастатин в активній фазі. Під час пасивного спостереження 37% пацієнтів як у групі розувастатину, так і плацебо почали приймати статини. Однак переваги у зниженні СС-ризиків залишалися суттєвішими серед тих, хто приймав розувастатин протягом активного періоду, що вказує на тривалий та, можливо, посилений ефект (ефект післядії), який зберігався щонайменше три роки після припинення активної терапії. Отримані дані узгоджуються з відомими механізмами впливу статинів на судинну стінку, які включають зниження рівня ХС ЛПНЩ, що приводить до зменшення утворення нових атеросклеротичних бляшок.

Статини сприяють стабілізації вже наявних атеросклеротичних бляшок, що зменшує ймовірність їх розриву та розвитку СС-подій. Відомий вплив статинів на регресію атеросклеротичної бляшки і зменшення її ліпідного ядра, що робить її менш вразливою до розриву та покращення ремоделювання судин. Відповідно, це сприяє збереженню їх еластичності й функціонального стану (Kostapanos et al., 2008).

Клінічні переваги терапії статинами проявляються через 6-12 місяців після початку лікування. Однак наявні дані свідчать про те, що ефект розувастатину зберігається навіть після припинення терапії (Nissen et al., 2006; Nicholls et al., 2016). Результати дослідження HOPE-3 вказують, що переваги тривалого приймання статинів не зникають одразу після завершення лікування, а можуть зберігатися протягом кількох років завдяки стабілізації атеросклеротичних змін. Однак це не означає, що статинотерапію слід припиняти після 5 або 6 років застосування. Навпаки, отримані дані свідчать, що тривале лікування може забезпечити ще більші переваги та подальше зниження СС-ризиків в довгостроковій перспективі. Цілком імовірно, що продовження активного лікування протягом $\geq 9-10$ років могло б ще більше покращити клінічні результати та знизити частоту СС-подій у групі розувастатину в дослідженні HOPE-3.

Дані довготривалого спостереження у межах HOPE-3 підтвердили, що розувастатин забезпечує стійке зниження СС-ризиків, яке зберігається навіть після завершення активної фази лікування.

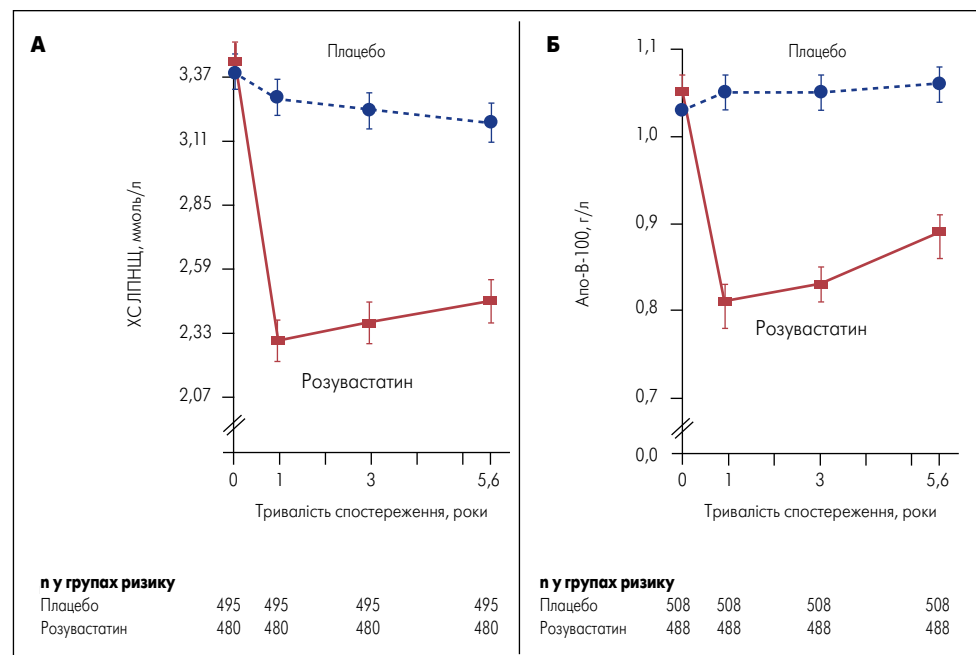


Рис. 1. Рівні ХС ЛПНЩ та апо-В у досліджуваних групах протягом активного періоду лікування

Адаптовано за S. Yusuf et al. (2016)

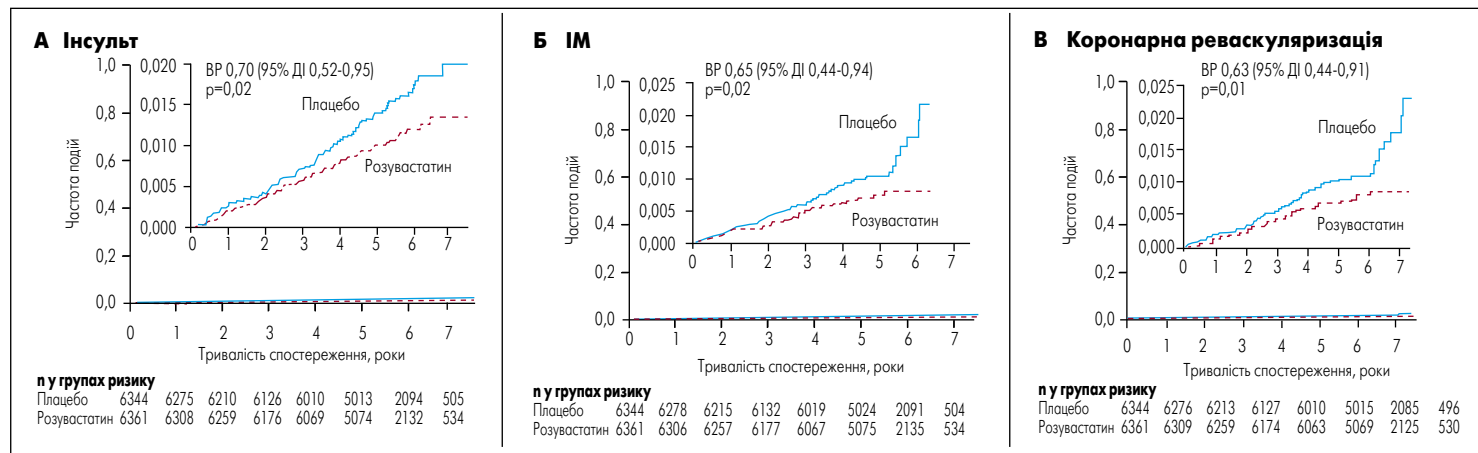


Рис. 2. Частота виникнення СС-подій в обох досліджуваних групах протягом дослідження

Примітки: BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.
Адаптовано за S. Yusuf et al. (2016)

Протягом періоду дослідження абсолютне зниження ризику становило 1,1% для серйозних СС-подій (МАСЕ-1), що включали ІМ, інсульт або смерть від СС-причин, та 1,3% для МАСЕ-2, як-то МАСЕ-1 + реанімована зупинка серця, серцева недостатність або коронарна ревазуляризація. Впродовж усього періоду спостереження (8,7 року), який передбачав 5,6 року активного лікування та 3,1 року пасивного спостереження, абсолютне зниження ризику ще більше зросло: 1,5% для МАСЕ-1 та 1,8% для МАСЕ-2. Це також підтверджує накопичувальний ефект застосування статинів, який зростає з часом, навіть після припинення активної терапії. Зниження відносного ризику МАСЕ-1 на 21% було зафіксоване у групі розувастатину порівняно із плацебо протягом 8,7 року спостереження. Подібний ефект спостерігався і для МАСЕ-2 та повторних подій МАСЕ-1 (рис. 3).

Подібні результати були отримані під час аналізу чутливості, а також при оцінці ризиків, що враховувала смертність не від СС-причин. Це підтверджує надійність ефекту терапії розувастатином та його довготривалу користь у профілактиці СС-подій. Протягом 8,7 року спостереження переваги розувастатину залишалися незмінними у всіх попередньо визначених підгрупах, незалежно від таких показників, як:

- вихідний рівень ХС ЛПНЩ;
- СС-ризик;
- вік;
- етнічне походження;
- стать.

Орієнтовний аналіз із використанням 3-річних інтервалів продемонстрував поступове наростання ефекту розувастатину з часом. Протягом перших трьох років терапії розувастатином кількість МАСЕ-1 (як-то ІМ, інсульт, СС-смерть) зменшилася на 16%. У період 3-6 років зниження ризику досягло 23%, а через шість років спостереження – 24%. Зростання ефектів із часом підтверджує накопичувальний ефект статинів, за якого триваліше лікування дає кращий кардіопротекторний результат.

Однією із ключових особливостей дослідження HOPE-3 є те, що воно проводилося з-поміж пацієнтів із середнім рівнем ХС ЛПНЩ 3,3 ммоль/л на початковому етапі. Такий показник традиційно не вважається підставою для призначення статинів у межах первинної профілактики згідно із більшістю клінічних рекомендацій. Проте отримані результати демонструють,

що навіть за відносно помірного вмісту ХС ЛПНЩ застосування розувастатину сприяло значному зниженню СС-ризiku, що підкреслює необхідність перегляду критеріїв призначення статинів у певних категоріях пацієнтів.

Крім того, HOPE-3 включало більшу частку жінок (46% популяції), що значно переважала таку в дослідженнях WOSCOPS (оцінювалися лише чоловіки) та ASCOT-LLA, де жінки становили лише 13%. На додаток, близько 80% учасників HOPE-3 були не із західних країн, що дозволяє розширити клінічну значущість отриманих результатів, адже дане дослідження краще відображає реальну популяцію хворих, які можуть потребувати первинної профілактики.

Користь препарату Роместин® для корекції дисліпідемії та зниження СС-ризiku

На фармацевтичному ринку України розувастатин представлений якісним гіполіпідемічним препаратом **Роместин®** від компанії Ananta Medicare й доступний у дозуваннях 10 та 20 мг. Роместин® є ефективним інгібітором ГМГ-КоА редуктази, що сприяє зниженню рівня холестерину ЛПНЩ, загального ХС, тригліцеридів, а також підвищенню рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності.

Доведена біоеквівалентність Роместину оригінальному розувастатину підтверджує його ефективність і безпеку, гарантуючи однакову дію при застосуванні в терапевтичних дозах. Це означає, що препарат має аналогічний рівень всмоктування, розподілу та фармакологічного ефекту, що робить його надійним вибором для пацієнтів із дисліпідемією.

Завдяки доведеній ефективності та високому профілю безпеки, Роместин® показаний для:

1. Лікування первинної гіперхолестеринемії та змішаної дисліпідемії.
2. Запобігання СС-подіям у пацієнтів із підвищеним ризиком.
3. Зниження атеросклеротичних уражень у межах комплексної терапії.

Препарат має сприятливу переносимість і зручний режим дозування, що забезпечує високу прихильність пацієнтів до терапії. Завдяки оптимальному балансу ефективності, безпеки та доведеної біоеквівалентності, Роместин® є надійним вибором у лікуванні дисліпідемії і профілактиці ССЗ.

Висновки

ССЗ залишаються основною причиною смерті у світі. Хоча модифікація способу життя відіграє важливу роль

у їх профілактиці, вона не завжди є достатньо ефективною для зниження ризику СС-подій. Результати дослідження HOPE-3 підтвердили, що довготривале застосування розувастатину в пацієнтів із проміжним СС-ризиком достовірно знижує частоту ІМ, інсульту та коронарних ревазуляризацій.

Отримані дані продемонстрували стійкий і тривалий ефект розувастатину навіть після припинення його застосування, що може бути пов'язано зі стабілізацією атеросклеротичних бляшок, регресією судинних змін і зменшенням запального процесу в артеріях. Пацієнти, які застосовували терапію впродовж 5,6 року, продовжували відчувати переваги у вигляді зниження СС-ризiku ще протягом кількох років після завершення активної фази дослідження.

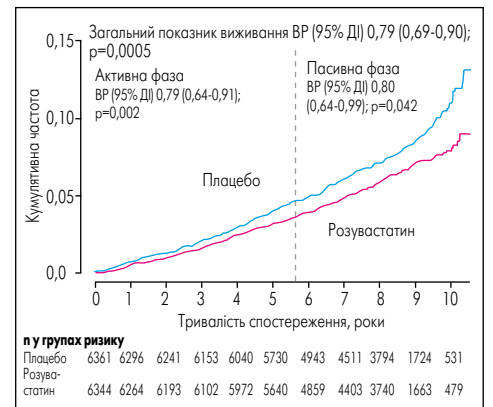


Рис. 3. Кумулятивна частота МАСЕ-1 у групах розувастатину та плацебо протягом усього періоду спостереження

Примітки: BP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал.
Адаптовано за J. Bosch et al. (2021)

Важливим аспектом є те, що переваги лікування розувастатином не залежали від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, статі, віку чи етнічної належності, що підтверджує універсальність підходу до використання статинів у первинній профілактиці.

Таким чином, дослідження HOPE-3 підтверджує доцільність застосування розувастатину в осіб із проміжним СС-ризиком та підкреслює його довготривалі кардіопротекторні ефекти, що відіграють важливу роль в оптимізації підходів до первинної профілактики ССЗ. Препарат Роместин® (розувастатин) має доведену біоеквівалентність оригінальному розувастатину, що робить його ефективним і доступним засобом для корекції дисліпідемії та зниження СС-ризiku.

Підготувала Ірина Клима

①

③

РОМЕСТІН®

КЛЮЧ ДО ЗДОРОВИХ СУДИН

- ♥ ЗНИЖУЄ ПІДВИЩЕНИЙ РІВЕНЬ ХС-ЛПНЩ, ЗАГАЛЬНОГО ХОЛЕСТЕРИНУ ТА ТРИГЛІЦЕРИДІВ
- ♥ ПІДВИЩУЄ РІВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНУ ЛПВЩ
- ♥ ПРИГНІЧУЄ ПЕЧІНКОВИЙ СИНТЕЗ ЛПНЩ
- ♥ ЗМЕНШУЄ РІВНІ АПОЛІПОПРОТЕЇНУ¹

РІЛ ІМІ/4017/01/01, РІЛ ІМІ/4017/01/02

Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу Роместин®:
Склад: 1 таблетка містить розувастатину кальцію в перерахунку на розувастатин 10 мг або 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Спосіб застосування та дози.** Від 5 до 40 мг 1 раз на добу щодня, в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії та профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину або до будь-якої із допоміжних речовин препарату; активне захворювання печінки; тяжкі порушення функції нирок. **Побічна дія:** запаморочення, запор, нудота тощо.

1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Роместин®.

Інформація представлена у скороченому вигляді. Повну інформацію про лікарський засіб Роместин® читайте в інструкції до застосування. Інформація про лікарський засіб представлена відповідно зі ст. 26 ЗУ «Про лікарські засоби». Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, для поширення виключно на спеціалізованих конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «Евіта», 61001, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел. +38 (057) 766-07-44

Роль колхіцину в контролі серцево-судинних захворювань

Колхіцин традиційно використовується в межах терапії першої лінії за таких захворювань, як подагра та сімейна середземноморська лихоманка. Проте останнім часом препарат привертає все більшу увагу завдяки потенційним перевагам у лікуванні серцево-судинних захворювань (ССЗ). Протизапальні властивості колхіцину роблять його цінним інструментом для зниження ризику серцево-судинних (СС) подій та об'єктом активних досліджень.

Коротка історія колхіцину

Е.Ф. Гартунг виконав всебічний огляд історії застосування колхіцину, ретельно вивчивши кілька десятків історичних документів (Hartung, 1954). Перше задокументоване медичне використання колхіцину датується приблизно 1500 р. до н.е. У давніх записах описується застосування рослини, яка, ймовірно, містила колхіцин, для зменшення болю та набряків. У VI ст. н.е. Олександр із Тралл, лікар Візантійської імперії, задокументував використання гермодактилу, рослини, схожої на осінній крокус, для лікування подагри. Він також зазначив її можливі побічні ефекти, пов'язані з шлунково-кишковим трактом (ШКТ). У XVIII ст. австрійський лікар і фармаколог Антон фон Штерк одним із перших описав застосування колхіцину при перикардиті. У той же період Ніколя Гуссон розробив перший комерційний препарат колхіцину під назвою Eau Medicinale, що стало офіційним впровадженням колхіцину в терапевтичну практику.

Ця історична хронологія демонструє шлях колхіцину від природного засобу до визнаного фармацевтичного препарату для терапії запальних захворювань та ССЗ. Наприкінці XX ст. клінічні звіти та дослідження підтвердили ефективність колхіцину при лікуванні сімейної середземноморської лихоманки – спадкового автозапального розладу. Це надихнуло провести детальніші тестування колхіцину при перикардиті, які показали, що препарат знижує ризик рецидиву до 50%.

Окрім застосування при ССЗ, колхіцин залишається основним засобом лікування гострих нападів подагри. Хоча традиційна стратегія призначення препарату до появи шлунково-кишкової непереносимості була замінена режимом із початковою дозою 1,8 мг, а потім підтримувальною дозою 0,6 мг один або два рази на день.

Механізм протизапальної дії колхіцину

Колхіцин зв'язується із тубуліном, порушуючи залежні від мікротрубочок процеси у клітинах, що швидко діляться [49]. Препарат зменшує секрецію інтерлейкіну 1β (ІЛ-1β), ключового прозапального цитокіну, блокуючи співлокалізацію компонентів NLRP3-інфламасоми ASC та NLRP3 (але не інфламасом NLRC4 чи AIM2) і таким чином впливаючи на запальні шляхи [50, 51]. Отже, колхіцин може інгібувати системну запальну відповідь, пов'язану з молекулярними паттернами, які активують NLRP3, залишаючи недоторканими інші механізми захисту організму.

Колхіцин послаблює судинне запалення, яке відіграє центральну роль при атеросклерозі та гострих коронарних синдромах (ГКС). Так, у пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST попереднє лікування колхіцином перед катетеризацією серця значно зменшувало транскоронарну сироваткову концентрацію ІЛ-1β, ІЛ-18 та ІЛ-6 порівняно із контрольною групою [52]. Препарат знижував рівень секреції ІЛ-1β у моноцитах, стимульованих *ex vivo*, отриманих від осіб із ГКС [53]. У піддослідженні учасників LoDoCo2 колхіцин значно зменшував вміст білка NLRP3 у позаклітинних везикулах [54]. Також він зменшував утворення позаклітинних нейтрофілних пасток у нейтрофілах, отриманих від пацієнтів із ГКС [55].

В осіб із сімейною середземноморською лихоманкою колхіцин знижував хемотаксис нейтрофілів [56]. Також, за наявними даними, препарат зменшував продукцію супероксиду нейтрофілами [57]. У фармакопротеомних дослідженнях було показано, що колхіцин змінював рівні циркулюючих імунних білків, зокрема залучених до дегрануляції нейтрофілів та асоційованих із СС-ризиком [58–60]. Соматичні мутації в таких генах, як TET2, що накопичуються з віком, посилюють активність інфламасом і пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ [61]. На додаток, колхіцин знижував атеросклероз у мишей із мутаціями TET2 та клональною гематопоезою [62].

Окрім того, колхіцин може впливати на вроджені й адаптивні імунні клітини. У дослідженні за участю 35 осіб з ожирінням застосування препарату в дозі 0,6 мг двічі на день протягом трьох місяців значно знижувало рівні циркулюючих класичних моноцитів

і цитотоксичних CD8+ Т-клітин. Колхіцин також пригнічував збільшення кількості природних кілерів і CD4+ ефекторних клітин у контрольній групі [63]. Таким чином, колхіцин впливає на ключові запальні шляхи, що сприяють розвитку ССЗ, зокрема, зменшуючи активацію імунних клітин.

Автори експериментального дослідження висловили припущення, що колхіцин опосередковано чинить протизапальну дію у лейкоцитах через секрецію GDF-15 печінкою [6]. Шлунково-кишкові ефекти колхіцину пояснюються індукованим порушенням мітозу, апоптозом і зміною проникності кишечника, які зникають після припинення лікування [64–66]. На відміну від досліджень на тваринах, колхіцин, здається, не впливає на мікробіоту кишечника в осіб із метаболічним синдромом [65, 67].

Переваги колхіцину при ССЗ на підставі доказової медицини Ішемічна хвороба серця

У багатьох клінічних випробуваннях було підтверджено ефективність колхіцину в зниженні ризику СС-подій, як-то інфаркт міокарда (ІМ), інсульт та повторна реваскуляризація, зокрема серйозних (МАСЕ). Також переконливі переваги препарату спостерігалися щодо лікування ГКС та хронічного коронарного синдрому (ХКС). Розглянемо наявні докази детальніше.

Як відомо, інфламасома NLRP3 активує запальні цитокіни ІЛ-1 та ІЛ-18 у відповідь на молекулярні сигнали небезпеки. Обидва цитокіни сприяють виникненню та прогресуванню коронарного атеросклерозу. В дослідженні CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study) було показано, що блокування ІЛ-1β моноклональними антитілами зменшувало кількість МАСЕ без зміни рівнів ліпідів у крові.

Окрім того, колхіцин знижує рівень високочутливого С-реактивного білка (вчСРБ) та здатний зменшувати об'єм атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях. У відкритому рандомізованому клінічному дослідженні LoDoCo (Low-Dose Colchicine) колхіцин знижував ризик ГКС, позалікарняної раптової зупинки серця або неемболічного ішемічного інсульту на 67% в осіб зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

Також варто відзначити сприятливий ефект колхіцину як доповнення до стандартних лікувальних підходів, як-от антитромбоцитарна терапія та статини. Так, у дослідженнях COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) та LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2) були отримані переконливі докази щодо переваг колхіцину в межах профілактики атеросклеротичних ССЗ (ACC3). В обох випробуваннях порівнювали вплив низькодозового колхіцину (0,5 мг/добу) із плацебо на частоту МАСЕ на тлі стандартної медикаментозної терапії (антитромбоцитарних засобів та статинів). Загальна кількість учасників становила ~5000 осіб, тривалість спостереження – два роки.

Згідно з результатами обох досліджень, колхіцин знижував ризик МАСЕ більш ніж на 30% порівняно із плацебо. У випробуванні COLCOT застосування препарату корелювало зі значним зменшенням ймовірності МАСЕ, як-то повторний ІМ, інсульт та термінова коронарна реваскуляризація, в осіб із нещодавно перенесеним ІМ. Своєю чергою у дослідженні LoDoCo2 колхіцин знижував ризик МАСЕ як у пацієнтів із ГКС (85%), так і без нього. Отримані дані підкреслили роль препарату в межах вторинної профілактики ССЗ. Ефективність колхіцину щодо зниження ризику МАСЕ у первинній та вторинній кінцевих точках досліджень COLCOT і LoDoCo2 відображено на рисунку 1.

Диференційований вплив колхіцину на реваскуляризацію та ІМ у дослідженнях LoDoCo2 та COLCOT нагадує ефекти статинів, які також переважно знижують ризик реваскуляризації, коли їх застосовують незабаром після ГКС. Це узгоджується з результатами випробування COPS (Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome), де колхіцин демонстрував виразніший ефект щодо зменшення ймовірності реваскуляризації порівняно із запобіганням повторному ІМ.



М.С. Черська

Додавання колхіцину до статинів, антитромбоцитарної терапії та сучасної реваскуляризації не знижувало ризик СС-летальності або смерті від усіх причин ані у дослідженні LoDoCo2, ані в COLCOT. Подібним чином, клінічні випробування, в яких до сучасного лікування додавали езетиміб, інгібітори пропротейнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9, бемпедоєву кислоту або канакинумаб, показали зменшення ймовірності МАСЕ, але не СС-летальності чи смерті від усіх причин протягом періоду спостереження.

Ефекти колхіцину, призначеного терміново після ГКС, на ризик МАСЕ оцінювали у двох клінічних дослідженнях. Недостатня статистична потужність і низка інших проблем обмежили можливості інтерпретації отриманих даних, але все ж вони є цікавими з наукової точки зору й заслуговують на увагу.

У випробуванні COPS 795 осіб із ГКС були рандомізовані для отримання колхіцину в дозі 0,5 мг двічі на день протягом 30 днів, а потім 0,5 мг/добу впродовж 11 місяців, або плацебо. Дизайн дослідження передбачав включення 1009 пацієнтів для забезпечення 80% статистичної потужності, щоб виявити зниження первинної комбінованої кінцевої точки (як-то смерть від усіх причин, ГКС, інсульт або термінова реваскуляризація) на 53% за умови контрольної частоти подій 7,2%. Проте дослідження було достроково зупинене через повільне залучення учасників. Все ж науковцям вдалося отримати певні переконливі результати. Так, чисельно у групі колхіцину спостерігалася менша кількість первинних комбінованих подій через 365 днів порівняно із плацебо: 6 vs 10%; відносний ризик (ВР) 0,65 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,38–1,09).

Окрім того, ретроспективний аналіз виявив зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки (як-то СС-смерть, ГКС, інсульт чи термінова реваскуляризація) на тлі застосування колхіцину порівняно із плацебо (5 vs 10%; ВР 0,51 [95% ДІ 0,29–0,89]). Цей показник був схожим на отриманий у дослідженнях COLCOT та LoDoCo2, де після 2-річного спостереження ризик первинної кінцевої точки був значно нижчим у групі колхіцину порівняно із плацебо (8 vs 14%; логранговий критерій $p=0,02$). Однак загальна смертність у групі колхіцину в COPS була вищою, що обговорюється детальніше далі.

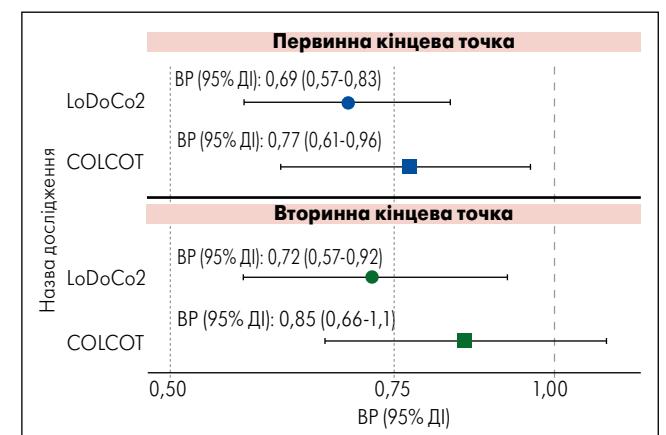


Рис. 1. Ефективність колхіцину щодо зниження ризику МАСЕ
Примітки: Дослідження LoDoCo2 і COLCOT продемонстрували ефективність колхіцину щодо зниження ризику МАСЕ в осіб зі стабільною ІХС (LoDoCo2) та нещодавно перенесеним ІМ (COLCOT). У LoDoCo2 первинними кінцевими точками були СС-смерть, ІМ, ішемічний інсульт або спричинена ішемією реваскуляризація та в COLCOT – сукупність СС-смерті, ІМ, інсульту, термінової госпіталізації з приводу стенокардії, що призвела до реваскуляризації, та реанімованої зупинки серця. Вторинними кінцевими точками були сукупність СС-смерті, ІМ та інсульту в LoDoCo2 та сукупність СС-смерті, ІМ, інсульту та реанімованої зупинки серця в COLCOT.
Адаптовано за L.F. Buckley et al. (2024)

У другому дослідженні 361 пацієнта із ГКС рандомізували для отримання колхіцину в дозі 0,5 мг/добу або плацебо протягом шести місяців. Первинна комбінована кінцева точка включала смерть від усіх причин, госпіталізацію через типовий біль у грудях (гострий ІМ або нестабільну стенокардію), неемболічний інсульт, термінову ревааскуляризацію або декомпенсовану серцеву недостатність (СН), яка не оцінювалася незалежним комітетом. За результатами, колхіцин значно знижував ризик первинної комбінованої кінцевої точки, що було зумовлено переважно зменшенням кількості випадків нестабільної стенокардії, оскільки в обох групах спостерігалось лише 13 випадків ІМ.

На підставі переконливого досвіду застосування колхіцину, в 2024 р. він був включений до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо лікування пацієнтів із ХКС.

Інші ССЗ

Колхіцин залишається препаратом першої лінії для лікування повторного перикардиту, сприяючи значному зменшенню симптомів та кількості рецидивів. Колхіцин може знижувати частоту фібриляції передсердь (ФП) після кардіохірургічних втручань, зменшуючи перикардіальне запалення. У кількох дослідженнях оцінювали вплив колхіцину на ризик постперикардіотомічного синдрому та ФП після кардіохірургічних втручань і абляції ФП [38-45]. Однак точна роль колхіцину після кардіологічних процедур потребує детальнішого вивчення.

Окрім того, у пацієнтів із гострим інсультом приймання колхіцину через 24 год після появи симптомів може знижувати показники запалення [46]. Препарат має позитивний вплив на розмір інфаркту та пошкодження, пов'язане з ішемією/реперфузією, якщо його застосовувати перед ревааскуляризацією при ГКС, у пацієнтів із цукровим діабетом, які проходять черезшкірне коронарне втручання з використанням металевго стента, а також у хворих, які перенесли аортокоронарне шунтування [31-36]. В одному клінічному дослідженні

не було виявлено зменшення розміру інфаркту при ГКС на тлі застосування колхіцину за даними магнітно-резонансної томографії серця, але він не впливав на кількість нейтрофілів через 24 год, а також лише незначно знижував рівень вчСРБ через 24 год [37].

Колхіцин у низькій дозі (0,5 мг/добу) не чинив впливу на значно підвищену альбумінурію або серйозні несприятливі ниркові події у 160 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу [47]. У дослідженні за участю 279 осіб зі стабільною СН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка препарат у дозі 0,5 мг двічі на день не корелював із досягненням первинної кінцевої точки, яка передбачала поліпшення функціонального класу за шкалою Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) на 1 ступінь через шість місяців. Проте було зафіксоване значне зменшення кінцево-діастолічного та кінцево-систоличного розмірів лівого шлуночка. У групі хворих, які отримували колхіцин, рівні вчСРБ становили 5,5 мг/л, що свідчить про необхідність потужнішого протизапального ефекту в цьому контексті [48].

Наразі тривають дослідження ролі колхіцину в лікуванні інших ССЗ, таких як СН зі збереженою фракцією викиду та захворювання периферичних артерій. Зокрема, вивчаються довгостроковий профіль безпеки та потенційні переваги колхіцину в поєднанні з новими СС-препаратами.

Практичні аспекти застосування колхіцину при ССЗ

Дослідження підтримують ініціювання лікування колхіцином під час госпіталізації через ГКС – стратегію, яка добре зарекомендувала себе в межах рекомендованої фармакотерапії з приводу СН [29, 30, 68, 69]. З іншого боку, ретроспективний аналіз дослідження LoDoCo2 показав, що колхіцин значно знижував ризик МАСЕ навіть у пацієнтів, у котрих останній ГКС відбувся за період від 2 до 7 років або понад 7 років до рандомізації [70].

Варто зазначити, що в жодному з основних клінічних випробувань колхіцину при ССЗ для включення учасників не було умови підвищеного рівня вчСРБ. Також в інструкціях для медичного застосування

препарату, затверджених Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), не згадується тестування вчСРБ. Своєю чергою у рутинній практиці лікарі можуть розглянути визначення вчСРБ для оцінки співвідношення користь/ризик. Адже у випробуванні JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) було показано, що в осіб із підвищеним вчСРБ на тлі статинотерапії в межах первинної профілактики відбувалося зниження ризику МАСЕ [71].

За даними досліджень COLCOT і LoDoCo2, клініцистам доцільно розглядати колхіцин як доповнення до стратегії зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у пацієнтів в межах профілактики СС-подій. Загалом докази численних клінічних випробувань свідчать про те, що всі особи з ІХС можуть бути потенційними кандидатами для проведення терапії колхіцином (рис. 2).

Практичні рекомендації для лікарів щодо призначення колхіцину:

1. Слід ідентифікувати хворих із високим ризиком, що можуть отримати користь від лікування колхіцином, як тих, що мають рецидивні СС-події або залишкове запалення.

2. Необхідно пояснювати пацієнтам важливість дотримання рекомендацій та інформувати про можливі несприятливі явища.

3. Потрібно враховувати потенційні медикаментозні взаємодії (особливо із препаратами, що метаболізуються СYP3A4) та побічні ефекти (наприклад, реакції із боку ШКТ), а також регулювати дозування для осіб із нирковою або печінковою недостатністю.

Профіль безпеки колхіцину

Реакції з боку ШКТ. Серед звичайних побічних ефектів колхіцину можуть зустрічатися реакції з боку ШКТ, як-то діарея та нудота. Систематичний огляд і метааналіз клінічних випробувань колхіцину, незалежно від опублікованих до 2020 р. показань (35 досліджень, 4225 учасників на терапії колхіцином [2366 із COLCOT] та 3956 – групи плацебо [2379 із COLCOT]), виявили, що ризик будь-яких шлунково-кишкових подій при використанні колхіцину був у 1,74 раза вищим порівняно із плацебо (18 vs 13%) [72]. При цьому варто зауважити, що колхіцин у нижчих дозах демонструє аналогічну ефективність, як на тлі вищих доз, у лікуванні подагричних нападів і краще переноситься [1]. Пронос, пов'язаний із прийманням колхіцину, зазвичай є самовільно обмеженим і зникає протягом трьох днів [45].

У вищезгаданих знакових клінічних випробуваннях COLCOT і LoDoCo2 було отримано найбільші рандомізовані дані щодо безпеки низьких доз колхіцину. Так, у LoDoCo2 2437 пацієнтів (7%) припинили участь у дослідженні під час відкритої фази через реакції з боку ШКТ. У COLCOT нудота та здуття живота частіше мали місце у групі колхіцину, ніж плацебо. Проте частота діареї не була вищою при застосуванні колхіцину порівняно із плацебо, а також не спостерігалось міжгрупових відмінностей у серйозних шлунково-кишкових подіях. Окрім того, кількість випадків припинення лікування не відрізнялася між групами колхіцину та плацебо в обох дослідженнях.

Застереження щодо функції нирок та печінки. Дослідження LoDoCo2 виключало пацієнтів із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <50 мл/хв/1,73 м², хоча FDA дозволяє використання низьких доз колхіцину при ШКФ до 30 мл/хв/1,73 м². За відсутності зниження функції нирок експозиція препарату з віком підвищується несуттєво. Через метаболізм колхіцину за участю печінкового ферменту СYP3A4 його використання слід уникати в осіб із захворюванням печінки класу С за шкалою Чайлда – П'ю.

Сигнали підвищення ризику смертності. У дослідженні LoDoCo2 було зафіксоване несподіване підвищення ризику некардіоваскулярної смерті (ВР 1,51 [95% ДІ 0,99-2,31]), а у COPS через один рік частота загальної летальності виявилася вищою у групі колхіцину, ніж плацебо (8 та 1 учасник відповідно) [5, 28]. Своєю чергою у випробуванні COPS 3 із 5 некардіоваскулярних смертей трапилися після припинення лікування, а один летальний випадок був спричинений раком, який не є відомим фактором ризику, асоційованим із терапією колхіцином. Дворічне відкрите спостереження у COPS, що включало 13 смертей, не показало відмінностей у ймовірності загальної чи некардіоваскулярної летальності між групами колхіцину та плацебо [29]. У дослідженні COLCOT ризик загальної чи СС-смерті також не відрізнявся у групах колхіцину і плацебо

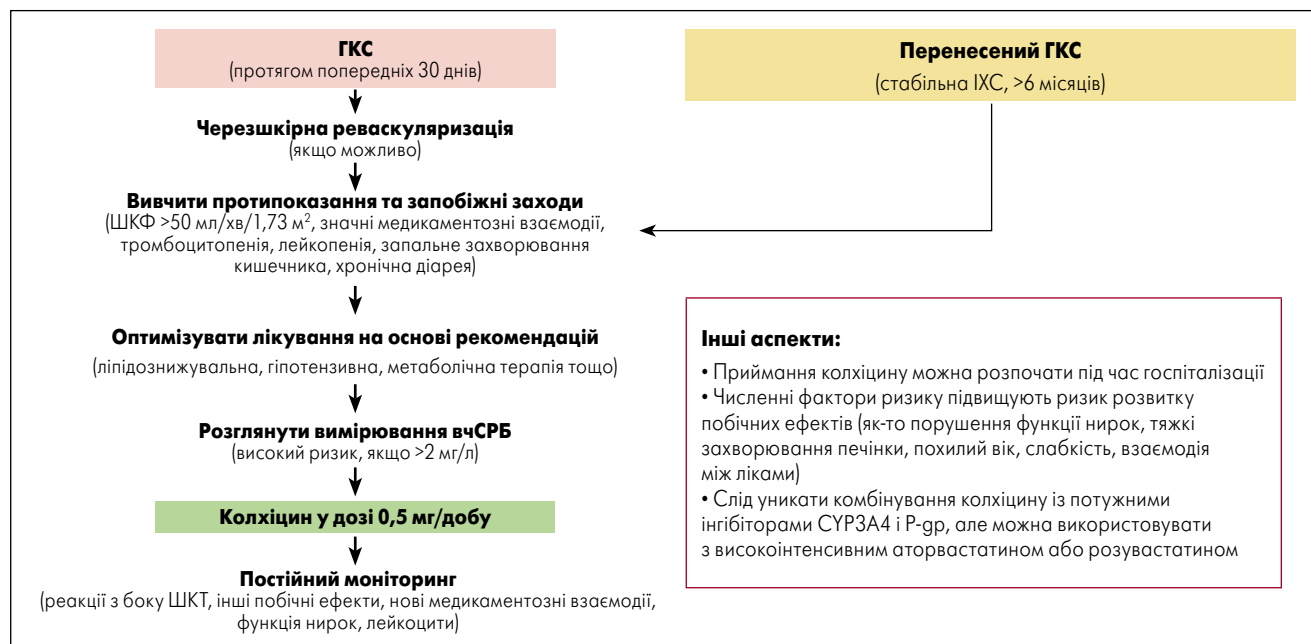


Рис. 2. Рекомендований алгоритм застосування колхіцину в низьких дозах для вторинної профілактики атеросклерозу

Примітки: Терапію низькодозовим колхіцином можна розпочати в осіб із ГКС під час госпіталізації або протягом наступних 30 днів, а також у пацієнтів зі стабільною ІХС, у яких ГКС стався >6 місяців тому. Хворі мають пройти обстеження на предмет можливих протипоказань і запобіжних заходів та отримати оптимальну фармакотерапію згідно з рекомендаціями. Вимірювання вчСРБ може надати докази залишкового ризику запалення, хоча у проведених клінічних випробуваннях із вивчення колхіцину цей показник не був умовою для включення. Адаптовано за L.F. Buckley et al. (2024)

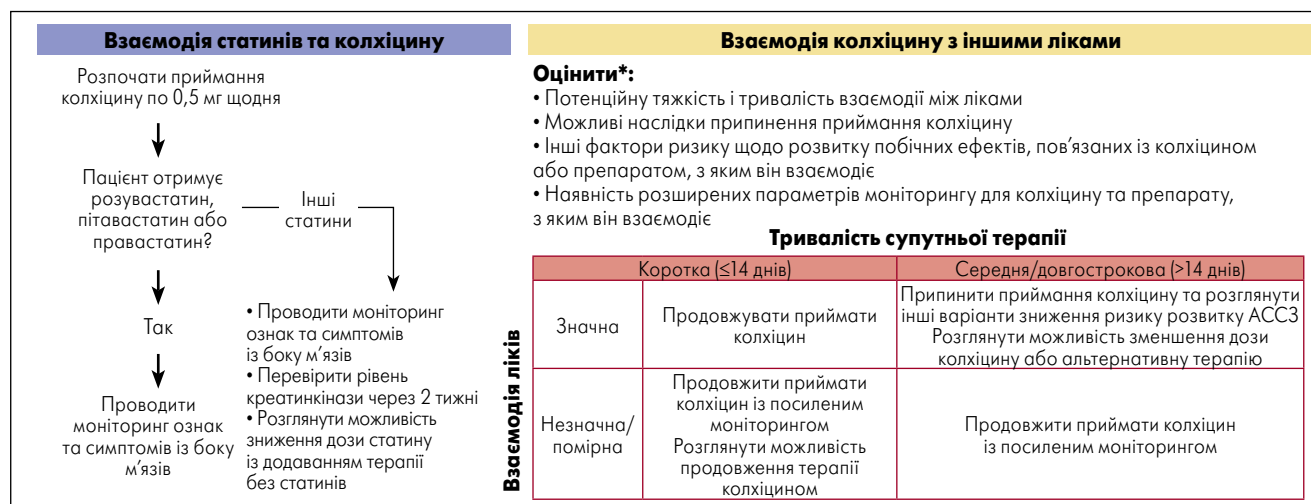


Рис. 3. Аспекти взаємодії колхіцину зі статинами та іншими ліками

Примітки: * Передбачається, що іншої альтернативи препарату, що взаємодіє із колхіцином, немає. Колхіцин взаємодіє з багатьма широко використовуваними СС-препаратами, зокрема статинами. Колхіцин можна застосовувати одночасно із розувастатином, пітавастатином або правастатином без посиленого моніторингу або коригування дози. Одночасне приймання колхіцину з іншими статинами потребує посиленого моніторингу побічних ефектів із боку м'язів. Слід контролювати взаємодію колхіцину з іншими лікарськими засобами з урахуванням її ступеня та тривалості, наслідки припинення терапії колхіцином, інші фактори ризику щодо розвитку несприятливих явищ на тлі приймання колхіцину та наявність альтернативних методів лікування або посиленого моніторингу. Адаптовано за L.F. Buckley et al. (2024)

Початок на стор. 24

(BP 0,98 для загальної смертності [95% ДІ 0,64-1,49]) [4]. Систематичний огляд та метааналіз застосування колхіцину в пацієнтів із цирозом не виявили значної різниці у ризику загальної смертності між колхіцином і контрольною групою [73].

Інфекції. У випробуванні COLCOT пневмонія частіше зустрічалася у групі колхіцину, ніж плацебо (0,9 vs 0,4%; $p=0,03$). Однак систематичний огляд і метааналіз, а також LoDoCo2 не виявили різниці у частоті інфекцій при застосуванні колхіцину і плацебо [72]. Ці сигнали потребують подальшого вивчення.

Рідкісні та серйозні побічні ефекти. У дослідженнях COLCOT і LoDoCo2 лейкопенія, тромбоцитопенія або невропатія були зіставними у групах колхіцину та плацебо.

Таким чином, наведені вище дані вказують на те, що колхіцин у низьких дозах має прийнятний профіль переносимості для більшості пацієнтів із ССЗ.

Взаємодія колхіцину з іншими лікарськими засобами

Колхіцин метаболізується за допомогою ентерального та печінкового ферменту CYP3A4 (цитохрому P450 3A4) і P-глікопротеїну (P-gp), який є транспортером ксенобіотиків у кишечнику, жовчних шляхах, нирках та мононуклеарних імунних клітинах (але не у нейтрофілах).

При призначенні колхіцину FDA вимагає врахування таких чинників, як:

- зв'язок між експозицією препарату та клінічними результатами;
- тривалість одночасного застосування ліків;
- доступність параметрів моніторингу;
- клінічні показання для взаємодіючих медикаментів.

Дослідження COLCOT і LoDoCo2 продемонстрували загальну безпеку комбінування статинів із колхіцином. Лише окремі випадки описували серйозну токсичність колхіцину в пацієнтів, які приймали його разом зі статинами, через конкурентне інгібування CYP3A4 та P-gp. Так, 21% учасників дослідження LoDoCo2 дещо частіше повідомляли про міалгію та міотоксичні ефекти порівняно із 19% плацебо ($p<0,05$). У 1775 осіб із наявними зразками крові наприкінці дослідження колхіцин асоціювався з вищими рівнями креатинінази порівняно із плацебо (123 vs 110 U/L; $p<0,01$). Однак середні значення залишалися в межах норми, а рівні $>5\times$ верхньої межі траплялися рідко (0,7 vs 0,2%), без випадків $>10\times$ верхньої межі норми.

Для пацієнтів, які потребують одночасного застосування високодозових статинів і колхіцину, рекомендовано віддавати перевагу розувастатину (не є субстратом або інгібітором CYP3A4 і P-gp). Таку стратегію можна використовувати без посиленого моніторингу або корекції дози препаратів. Аторвастатин, який є слабким інгібітором CYP3A4 та субстратом P-gp, також є альтернативою.

Приймання аторвастатину в дозі 40 мг/добу незначно збільшувало загальну експозицію колхіцину (на 24%) у здорових добровольців, перевищуючи поріг клінічної значущості для взаємодії лікарських засобів.

Рекомендації при застосуванні колхіцину з іншими СС-препаратами:

1. Терапія, що не включає фібрати, має переваги для зниження тригліцеридів при одночасному прийманні з колхіцином.

2. Лікарські засоби, такі як аміодарон, дронедазон, хінідин та пропафенон, взаємодіють із колхіцином. Одночасне застосування цих антиаритмічних засобів слід проводити під контролем електрофізіолога.

3. Доцільно уникати одночасного використання дилтіазему та верапамілу із колхіцином, надаючи перевагу альтернативним препаратам для контролю частоти серцевих скорочень, таким як β -блокатори або ефективніші ліки для зниження артеріального тиску.

Аспекти взаємодії колхіцину зі статинами та іншими ліками наведені на рисунку 3.

Дозування колхіцину

У США колхіцин доступний у дозі 0,6 мг, тоді як у решті країн світу зазвичай використовується дозування 0,5 мг. За даними великих клінічних досліджень із залученням хворих на ССЗ, дозування 0,5 мг є ефективним та безпечним, якщо терапія препаратом у цій дозі доступна та економічно доцільна. У разі відсутності можливості приймання 0,5 мг, обгрунтоване використання 0,6 мг є прийнятною альтернативою, щоб не відмовлятися від єдиної доступної протизапальної терапії атеросклеротичних ССЗ.

Таким чином, колхіцин рекомендовано застосовувати у таких дозуваннях:

- стандартна доза – 0,5-1,0 мг/добу з корекцією для пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки;
- для профілактики – починати з низьких доз для мінімізації побічних ефектів (наприклад, діареї, болю у животі).

Терапевтичні концентрації препарату

Клінічні спостереження за пацієнтами дозволили встановити, що терапевтична плазмова концентрація колхіцину становить від 0,5 до 3 нг/мл. Дослідження фармакокінетичного моделювання показали, що як доза 0,5 мг, так і 0,6 мг забезпечують терапевтичні концентрації препарату в плазмі, але 0,5 мг слід використовувати в пацієнтів із нирковою недостатністю та у разі потенційних медикаментозних взаємодій.

При застосуванні колхіцину залежно від плазмових концентрацій необхідно враховувати певні моменти:

1. Концентрація колхіцину в лейкоцитах перевищує таку в плазмі у кілька порядків і стає насиченою при рівнях у плазмі, які є значно нижчими за запропонований терапевтичний діапазон.

2. Пацієнти із родинною середземноморською лихоманкою можуть переносити добові дози колхіцину до 3 мг, а їхні плазмові концентрації значно перевищують 3 нг/мл.

Таким чином, при терапії колхіцином слід враховувати індивідуальні особливості пацієнта, включно із функцією нирок та печінки, для забезпечення максимальної ефективності лікування та мінімізації ризиків.

Висновки

Колхіцин є перспективним доповненням до терапевтичного арсеналу для лікування ССЗ, особливо у пацієнтів із високим залишковим запальним ризиком. Здатність препарату модулювати запалення дозволяє використовувати його у комплексному лікуванні разом із гіполіпідемічними та антитромбоцитарними засобами, що сприяє покращенню клінічних результатів при ГКС, ХКС та інших СС-станах. Колхіцин демонструє численні протизапальні ефекти, впливаючи на збирання NLRP3-інфламасоми та різні функції нейтрофілів. За даними великих рандомізованих контрольованих досліджень доцільно стверджувати, що пацієнти з ІХС та збереженою функцією нирок можуть отримати користь від терапії колхіцином у низьких дозах. При призначенні колхіцину лікарі мають враховувати потенційні реакції з боку ШКТ, медикаментозні взаємодії, а також зміни у функції нирок і печінки.

Колхіцин є прикладом тривалої історії розробки лікарських засобів на основі природних продуктів для терапії ССЗ (наприклад, дигоксину, резерпіну, гліфлозину). Хоча використання колхіцину при ССЗ потребує подальшого вивчення, визначні клінічні дослідження проклали шлях до його застосування як схваленого таргетного протизапального препарату для контролю атеросклеротичного СС-ризика.

Список літератури знаходиться в редакції

Колхіцин Лірка



- ✓ Офіційно в Україні
- ✓ Німецька якість за доступну ціну
- ✓ Нові клінічні докази застосування в кардіології

- Діюча речовина - **colchicine**;
- **1 таблетка** містить колхіцину **1 мг**;
- **60 таблеток** в упаковці.

- **Гострий напад подагричного артриту.**
- **Для профілактичного лікування рецидивуючого подагричного артриту.**
- **Для лікування гострого та рецидивуючого перикардиту.**



Більше про Колхіцин-Лірка на сайті VitaCore



Дізнатися в якій найближчій аптеці можна придбати

Інформація про лікарський засіб наведена у скороченому вигляді. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням необхідно обов'язково ознайомитися з інструкцією для застосування. РП. МОЗ УКРАЇНИ; № UA/18740/01/01 від 11.05.2021. Виробник: Гаупт Фарма Амарег ГмБХ. Адреса: Донауштауфер Штрассе 378, 93055 Регенсбург, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «Аметрін ФК». Адреса: вул. Юр'ївська, 17, Харків 61001. Тел.: +38 057 714 06 03. E-mail: ametrinfk@gmail.com

Оновлена настанова щодо ведення пацієнтів з інфарктом міокарда без обструктивного ураження коронарних артерій

Інфаркт міокарда (ІМ) без обструктивного ураження коронарних артерій (MINOCA) становить 6-15% усіх випадків гострих коронарних синдромів. У пацієнтів зазвичай встановлюють загальний попередній діагноз MINOCA, який потребує розширеного, комплексного діагностичного та терапевтичного підходу. Пропонуємо до вашої уваги ключові положення настанови Канадського серцево-судинного товариства (CCS) та Канадського альянсу жінок із питань контролю роботи серця (CWHNA) 2024 р., в якій узагальнено доказові дані щодо фармакологічного та нефармакологічного лікування MINOCA залежно від основної причини. Також у документі надані практичні рекомендації на основі думок експертів, що описують реальний, доказовий, комплексний підхід до ведення пацієнтів із цим складним станом.

Визначення

MINOCA становить 6-15% від загальної кількості ІМ (Safdar et al., 2018). Діагностичні критерії MINOCA відповідають таким гострому ІМ (ГІМ) згідно із четвертим універсальним визначенням ІМ (виявлення підвищення та/або зниження рівня тропоніну із принаймні одним значенням >99-го перцентилі) і щонайменше одним із наступних критеріїв:

- симптоми ішемії міокарда;
- нові ішемічні зміни на електрокардіограмі (ЕКГ);
- формування патологічних Q-зубців;
- наявність даних візуалізаційних досліджень, що свідчать про нову втрату життєздатного міокарда або нові порушення регіональної скоротливості стінок міокарда (РСЛШ), які відповідають ішемічній етіології;
- виявлення коронарного тромбу за допомогою ангіографії або при проведенні автопсії.

За MINOCA відсутнє обструктивне ураження коронарних артерій (КА) (тобто немає стенозу $\geq 50\%$) у будь-якій епікардіальній артерії або не виявлена форма обструктивного ураження КА (спонтанна дисекція КА, емболія). Також відсутня клінічно виражена специфічна причина гострої клінічної картини, як-то міокардит і кардіоміопатія (КМП) Такоцубо. Загалом ІМ виникає через обструкцію кровопостачання міокарда, яка зазвичай спричинена тяжким атеросклеротичним стенозом, розривом бляшки із тромбозом, внутрішньопросвітною дисекцією, емболією або вазоспазмом (макро- чи мікросудинним), що призводить до місцевої загибелі тканин або апоптозу. У разі MINOCA ІМ може виникати через ті самі механізми, однак КА виглядають нормальними або мають обструкцію просвіту судин $< 50\%$ за даними коронарографії.

Таким чином, MINOCA складається з гетерогенної групи серцево-судинних захворювань, включно з атеросклеротичними та не атеросклеротичними станами, які призводять до ІМ, що не є наслідком обструктивного ураження КА. Цей термін корисний для об'єднання діагностичних шляхів при дослідженні основної патофізіології ІМ за відсутності обструктивного ураження КА. Важливо розрізняти ІМ і пошкодження міокарда у разі відсутності обструктивного ураження КА. З цієї причини визначення MINOCA також передбачає виключення неішемічних причин ушкодження міокарда, таких як міокардит, КМП Такоцубо та інші форми обструктивного ураження КА.

Варто зазначити, що спонтанна дисекція КА (СДКА), яка спричиняє обструкцію просвіту $> 50\%$, загалом не вважається MINOCA. Однак іноді СДКА є важкою для діагностики за допомогою ангіографії та визначення точного діагнозу; в такому

випадку встановлюють попередній діагноз MINOCA. У разі відсутності супутнього обструктивного ураження КА вазоспазм, що спричиняє ІМ, вважається причиною MINOCA через транзиторний характер ішемічної обструкції. MINOCA відрізняється від ішемії без обструктивного ураження КА (INOCA) тим, що для відповідності визначенню MINOCA необхідне ураження міокарда, підтверджене підвищенням біомаркерів, тоді як за INOCA рівень серцевих біомаркерів залишається в межах норми.

Епідеміологія

Упродовж останніх десятиліть обізнаність щодо MINOCA зростає, зокрема, завдяки збільшенню використання високочутливих серцевих біомаркерів із гендерно специфічними порогоми інтерпретації при оцінці синдромів гострого болю за грудиною (Smilowitz et al., 2017; Safdar et al., 2018). Зареєстрована поширеність MINOCA є варіабельною і становить до 15% від усіх випадків ІМ, причому результати найбільших когортних досліджень свідчать, що MINOCA становить 6% усіх ІМ (Dreyer et al., 2020).

Дані найбільшого метааналізу, який включав 28 клінічних досліджень, показали, що MINOCA є поширенішим серед пацієнтів молодого віку та вдвічі частіше виникає у жінок й осіб негроїдної раси. Хворі на MINOCA менш схильні до гіперліпідемії, хоча інші фактори серцево-судинного (СС) ризику з-поміж них поширені однаково (Smilowitz et al., 2017; Safdar et al., 2018).

Патофізіологія

Чітке розуміння основ патофізіології MINOCA необхідне для оптимізації клінічного ведення пацієнтів. MINOCA може виникати через такі стани, як:

- розрив атеросклеротичної бляшки;
- тромбоемболія;
- вазоспазм;
- мікросудинна дисфункція;
- СДКА.

Важливо відрізняти MINOCA від неішемічних «імітаційних» станів, як-то міокардит та стрес-індукована КМП Такоцубо.

Атеросклеротичні причини становлять приблизно дві третини випадків MINOCA. Найчастіше це порушення цілісності бляшки внаслідок її розриву, ерозії або кальцифікатів, що можуть спричинити утворення тромбу та дистальну тромбоемболію (Tamis-Holland et al., 2019). У таких пацієнтів патофізіологія та профіль факторів ризику подібні до ІМ з обструктивним ураженням КА.

Неатеросклеротичні причини коронарного походження включають епікардіальний коронарний вазоспазм, тромбоемболію, СДКА і коронарну мікросудинну дисфункцію (КМД).

Коронарний вазоспазм виникає через гіперреактивність судинної гладкої мускулатури в епікардіальних судинах та/або мікросудинах крупних судин. Він характеризується болем за грудиною, транзиторними змінами на ЕКГ та реагує на лікування нітрогліцерином. Коронарний вазоспазм може розвиватися спонтанно або внаслідок гіперреактивності судинної гладкої мускулатури у відповідь на ендогенні чи екзогенні алергени (синдром Коуніса), ліки (5-фторурацил), токсини (кокаїн) або пухлини (феохромомоцитом). У $> 90\%$ випадків вазоконстрикцію можна виявити при провокаційному тестуванні з використанням ацетилхоліну або ергометрину (Takagi et al., 2013). Куріння є фактором ризику коронарного вазоспазму. Також описано расові відмінності в реактивності вазомоторики (Pristipino et al., 2000).

СДКА – це унікальний неатеросклеротичний діагноз, що зустрічається переважно ($> 90\%$) у жінок, за якого внутрішньосудинна гематома КА спричиняє обструкцію просвіту артерії, порушуючи дистальний кровотік. Діагноз СДКА визначається за допомогою ангіографії на основі характерних змін у КА та становить приблизно 4% усіх випадків ІМ.

Окрім того, СДКА є причиною орієнтовно 40% ІМ у жінок віком до 50 років та 14-43% ІМ, пов'язаних із вагітністю (Saw et al., 2015). Однак невеликий відсоток випадків СДКА може бути не виявлений на початковій коронарографії. У такому випадку для оцінки наявності внутрішньосудинної гематоми інколи проводять додаткове візуалізаційне дослідження, як-то оптична когерентна томографія (ОКТ) чи внутрішньосудинна ультразвукова діагностика (УЗД). Ці пацієнти можуть бути тимчасово класифіковані як такі з MINOCA, доки не буде встановлено остаточного діагнозу СДКА. Остання виникає за наявності гетерогенних, мультифакторних станів, що сприяють захворюванню, а також провокувальних факторів, включно із фібром'язовою дисплазією (25-86%) й емоційним або фізичним стресом. Спадкові васкулопатії, такі як синдроми Елерса – Данлоса та Марфана, зустрічаються рідко ($< 5\%$) (Hayes et al., 2018).

Коронарна тромбоемболія є рідкісною причиною MINOCA, яка зустрічається в $< 3\%$ зареєстрованих випадків (Shibata et al., 2015). Коронарна тромбоемболія часто порушує мікроциркуляцію та є непомітною на діагностичній ангіографії, що призводить до недооцінювання випадків. Емболії можуть виникати на тлі утворення тромбів у коронарних епікардіальних артеріях, системних артеріях або камерах серця чи на клапанах через спадкові або набуті причини (Pasupathy et al., 2015).

КМД охоплює спектр порушень вазодилатації, індукованої оксидом азоту, що характеризується посиленою вазоконстрикцією мікросудин і призводить до зниження резерву кровопостачання міокарда (Crea et al., 2022; Mileva et al., 2022). Поширеність випадків MINOCA, спричинених КМД, невідома.

Докази щодо етіології MINOCA обмежені. У дослідженні HARP, в якому було проведено додаткову ОКТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ) у когорті зі 170 хворих на MINOCA, представлено дані для оцінки етіології MINOCA (Reynolds et al., 2021). ОКТ виявила необструктивні ураження в 46% пацієнтів, а порушення цілісності бляшки було найчастішою причиною у 43% випадках. Однак лише 59% хворих провели ОКТ всіх трьох основних коронарних судин, що є обмеженням дослідження. У 3% осіб було діагностовано тромб без порушення цілісності бляшки, у 2% – коронарний спазм, а в одному випадку – СДКА. За допомогою МРТ у 20% пацієнтів виявили неішемічну причину, у 53% – ішемічні ознаки, а у 16% причину не встановили. Серед учасників, яким провели як ОКТ, так і МРТ, у 85% було зафіксовано аномалію в одному або обох дослідженнях. Незважаючи на оптимальне обстеження пацієнтів, причину MINOCA не вдалося встановити у 8-25% випадків (Reynolds et al., 2021).

MINOCA не включає діагноз ІМ 2-го типу. Його слід розглядати, якщо є очевидна причина дисбалансу постачання/споживання, як-то тахіаритмія, сепсис, анемія або гіпотензія (Tamis-Holland et al., 2019). Також визначення MINOCA не охоплює ушкодження міокарда й наступний інфаркт від неішемічних причин, як-то КМП Такоцубо та міокардит. Такі стани зазвичай не мають суттєвого обструктивного ураження КА на момент проведення ангіографії, тож називаються «імітаційними» станами MINOCA.

Клінічна картина

Пацієнти з MINOCA зазвичай мають схожі прояви із хворими на ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА. Основні симптоми проявляються у вигляді гострого болю за грудиною або задишки, а також підвищеним рівнем серцевого тропоніну. Можуть спостерігатися зміни на ЕКГ і нові порушення регіональної скоротливості лівого шлуночка. MINOCA частіше зустрічається у випадках інфаркту без елевації сегмента ST (NSTEMI) порівняно з інфарктом з елевацією ST (STEMI) (Mileva et al., 2023). Встановлення діагнозу MINOCA обов'язково потребує проведення коронарографії. Через схожість клінічної картини й відсутність обструктивного ураження КА при КМП Такоцубо і міокардиті ретельний збір анамнезу та характерні знахідки за неінвазивних візуалізаційних досліджень допоможуть у проведенні диференційної діагностики.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Прогноз

Прогноз в осіб із MINOCA несприятливий. Повідомляється, що рівень смертності від серйозних несприятливих СС-подій (MACE) і повторних госпіталізацій у пацієнтів із MINOCA подібний або нижчий, але значимий для всіх вікових груп порівняно із хворими на ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА (Smilowitz et al., 2017; Dreyer et al., 2020). За даними великого одноцентрового аналізу, комбінована частота смертності або нефатального ІМ для пацієнтів із MINOCA була удвічі вищою порівняно із такими без попереднього атеросклеротичного серцево-судинного захворювання. Своєю чергою порівняно з особами з ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА, цей показник був приблизно утричі вищим (Bagt et al., 2018).

МРТ серця має прогностичну цінність для пацієнтів із MINOCA. Результати МРТ серця можуть використовуватися для стратифікації ризику MACE: нормальні показники на МРТ серця – 3,5% ризик MACE за 10 років, ГІМ – 47%, міокардит – 24% або неішемічна КМП – 50% (Konst et al., 2023). У нещодавньому дослідженні, яке включало 8560 пацієнтів зі STEMI, ризик смерті через п'ять років був у 1,93 раза вищим у хворих на MINOCA порівняно із такими з ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА. Важливо зазначити, що пацієнти з імітаційними діагнозами MINOCA мали подібні результати із хворими на ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА, що підкреслює необхідність діагностики основних причин MINOCA на момент події (Quesada et al., 2023).

Діагностика

Діагностичний алгоритм при MINOCA має послідовний каскадний підхід, за якого лікар повинен пройти такі діагностичні етапи для пацієнта:

1. Встановити попередній діагноз MINOCA, підтвердивши наявність універсальних критеріїв для ІМ і відсутність стенозу КА >50%.
2. Ретельно оцінити результати зображень коронароангіографії (з можливим додаванням внутрішньокоронарної візуалізації в сумнівних випадках), щоб переконатися у відсутності СДКА або оклюзій невеликих гілок.
3. Виключити імітаційні діагнози, такі як КМП Такоцубо або міокардит.
4. Спробувати визначити основну патофізіологію події MINOCA.

На основі такого каскадного принципу було створено алгоритм покрокового діагностичного підходу, який може допомогти лікарям встановити діагноз MINOCA та ідентифікувати патологічний процес, що її спричинив (рис. 1 та 2). Алгоритм включає основні діагностичні етапи та водночас дозволяє лікарям мати певну гнучкість у виборі початкового шляху (інвазивного чи неінвазивного) за даними МРТ і внутрішньокоронарної візуалізації. Наприклад, у деяких медичних центрах, де є нагода провести негайну МРТ, лікарі можуть обрати початковий неінвазивний підхід через МРТ-дослідження, а потім, за потреби, застосувати інвазивну внутрішньокоронарну візуалізацію. В інших центрах, де внутрішньокоронарну візуалізацію проводять швидко та рутинно, лікарі можуть віддати перевагу інвазивному діагностичному шляху, а МРТ використовувати як другий етап у разі необхідності.

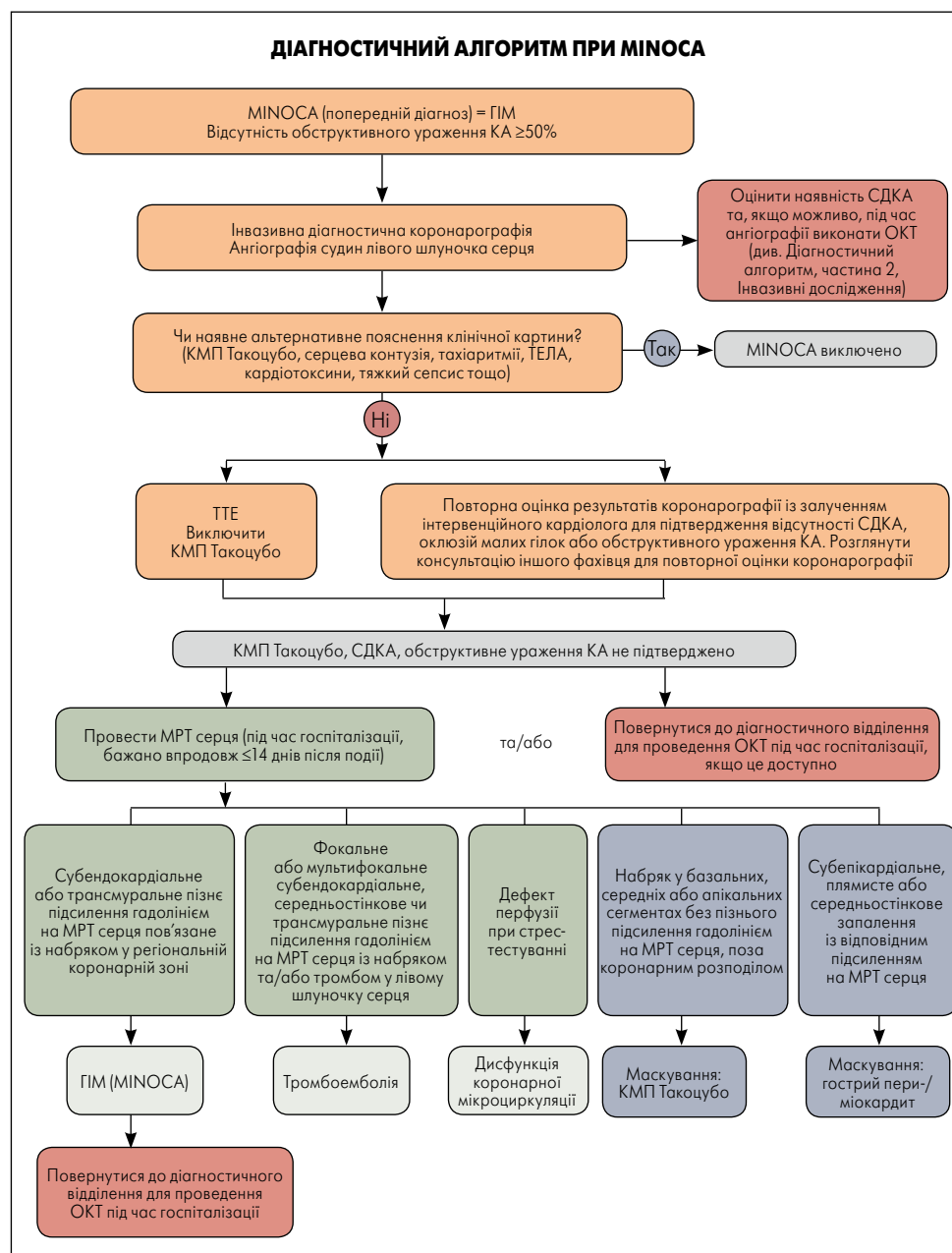


Рис. 1. Діагностичний алгоритм при MINOCA (частина 1)

Примітка: ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії, ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія.

У клініках, де МРТ чи внутрішньокоронарна візуалізація є важкодоступними, ймовірно, знадобиться тимчасове переведення до медзакладів, де є такі діагностичні можливості, для завершення обстеження.

Розглянемо обґрунтування та докази для використання діагностичних тестів при встановленні діагнозу MINOCA та визначення її патофізіологічної етіології.

Лабораторні дослідження

Оцінка тропоніну є необхідною для діагностики MINOCA. Бажано проводити її за допомогою високочутливих тестів з інтерпретацією на підставі гендерно специфічних показників. Додаткові лабораторні дослідження залежать від клінічної картини. Пацієнтів, схильних до ІМ 2-го типу, слід обстежити відповідним чином. Стандартний розгорнутий загальний аналіз крові проводять

для виключення анемії, запалення (С-реактивний білок) або інфекції. Крім того, у разі підозри на тромбоемболію необхідно виконати додаткові дослідження, включно з оцінкою тромбофілії.

Неінвазивні методи візуалізації

Мультимодальна візуалізація відіграє важливу роль в оцінюванні та лікуванні пацієнтів із MINOCA. Через гетерогенність етіології поєднання неінвазивних методів візуалізації не лише допомагає визначити основну причину, але й може виявити інші серцеві аномалії, що дозволяє застосовувати індивідуальні стратегії терапії. Вибір методів візуалізації залежить від клінічної картини, доступності та загальної кваліфікації медичного закладу. У багатьох випадках для встановлення заключного діагнозу та призначення відповідного лікування необхідно використовувати комбінацію методів.



Рис. 2. Діагностичний алгоритм при MINOCA (частина 2)

Примітка: ТТЕ – трансезофагеальна ехокардіографія.

Трансторакальна ехокардіографія

Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) є важливим компонентом обстеження при MINOCA і має розглядатися як перший метод візуалізації через її широку доступність. Рекомендовано використовувати ТТЕ для всіх пацієнтів із MINOCA, для того щоб:

- підтвердити або спростувати альтернативні діагнози;
- оцінити структуру і функцію серця;
- виявити потенційні супутні стани, які можуть сприяти погіршенню клінічного стану пацієнта.

ТТЕ дозволяє у режимі реального часу проводити оцінку розмірів і функцій серцевих камер, порушень РСЛШ, захворювань клапанів серця і перикарда. Оптимізація ТТЕ за допомогою ультразвукових контрастних засобів може бути корисною для виявлення РСЛШ, а також для оцінки перфузії міокарда, що надає додаткову інформацію. У разі наявності РСЛШ його можна локалізувати в зоні епікардіального кровопостачання, що підтвердить діагноз MINOCA. З іншого боку, РСЛШ може вказувати на КМП Такоцубо або свідчити про наявність КМП. Окрім того, ехокардіографія (зокрема черезстравохідна, з агресивним розчином солі та/або комерційно доступними контрастними засобами) здатна допомогти у виявленні підозрюваних кардіоемболічних джерел (Pristipino et al., 2019).

МРТ серця

МРТ серця відіграє центральну роль у діагностиці MINOCA (Tamis-Holland et al., 2019; Vugne et al., 2023). Вона має кілька переваг, зокрема надає високоякісне кінематичне зображення для візуалізації тонких порушень рухливості стінок, які не виявляються на ТТЕ. Крім того, МРТ дозволяє отримати детальну характеристику тканин, що допомагає диференціювати ГІМ від «імітаційних» станів MINOCA. Якщо у клініці доступні коронарографія та внутрішньосудинні методи візуалізації (ОКТ, УЗД) і були виключені такі коронарні причини, як порушення цілісності бляшки та СДКА у пацієнтів із MINOCA, рекомендоване проведення МРТ серця.

МРТ слід виконати якомога швидше, протягом 1-14 днів після звернення (Dastidar et al., 2017). Навіть якщо дослідження проведене після двох тижнів, воно допомагає визначити основну причину MINOCA щонайменше у 50% пацієнтів. У поєднанні з ОКТ мультимодальна візуалізація за допомогою МРТ здатна встановити потенційний механізм MINOCA приблизно у 85% випадків (Reynolds et al., 2021).

МРТ серця може використовуватися для оцінки некрозу та фіброзу міокарда за допомогою пізнього підсилення гадолінієм (LGE), що дозволяє виявити навіть 1 г пошкодженого міокарда (Masci et al., 2012). LGE у субендокардіальному або трансмуральному патерні свідчить про ішемічну причину ушкодження, а його локалізація може визначити уражену судинну зону в 99% випадків та прогнозувати несприятливі клінічні події (Konst et al., 2023).

Наявність набряку міокарда в зоні кровопостачання КА, виявленого за допомогою T2-зважених зображень, підтверджує діагноз MINOCA. Наявність набряку без LGE із відповідним РСЛШ свідчить про коронарний вазоспазм або КМП Такоцубо (Liang et al., 2021).

Однак залежно від тяжкості вазоспазму інколи зустрічається субендокардіальне LGE, і для підтвердження вазоспазму може знадобитися провокаційне тестування для визначення фізіологічних показників серця.

КМД зазвичай ідентифікують за допомогою перфузійної візуалізації на МРТ, із/без наявності LGE/набряку (Mileva et al., 2023). Мультифокальні зони LGE можуть свідчити про емболію в КА (Debeaumarque et al., 2022). Також можна оцінити наявність тромбу лівого шлуночка. Субепікардіальний патерн LGE свідчить про неішемічне ушкодження міокарда, і при поєднанні з ознаками запалення/набряку за допомогою T1- та T2-зваженої візуалізації є нагода діагностувати міокардит приблизно у 30% пацієнтів (Gerbaud et al., 2020).

Радіонуклідна візуалізація

Радіонуклідні методи, зокрема позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), забезпечують високу точність і відтворюваність для оцінки кровопостачання міокарда, включно із його резервом, як маркера коронарної вазомоторної дисфункції (Murthy et al., 2018; Taqueti et al., 2018). Хоча резерв кровопостачання міокарда <2,0 свідчить про гірший прогноз у загальній популяції, специфічний поріг для КМД як причини MINOCA не встановлено. У клініках, де ПЕТ доступна, можна розглянути її використання із кількісною оцінкою кровопостачання міокарда для діагностики КМД у пацієнтів без обструктивного ураження КА (Patel et al., 2022).

Комп'ютерна томографічна коронарографія

Комп'ютерна томографічна коронарографія (КТ-коронарографія) може відігравати додаткову роль у оцінці MINOCA. Ця методика здатна візуалізувати бляшки або міокардіальні містки, які не були виявлені під час інвазивної ангіографії (Aldrovandi et al., 2012). Хоча MINOCA діагностується за допомогою інвазивної ангіографії, КТ-ангіографія є альтернативою для пацієнтів, які не можуть або не бажають проходити інвазивну коронарографію. Наявність і ступінь атеросклерозу КА можна оцінити в ситуаціях, коли діагноз MINOCA розглядається як імовірний. Якщо підтверджується наявність атеросклерозу, доцільно розглянути призначення вторинної профілактичної терапії.

Коронарографія

Коронарографія є важливою складовою діагностичного обстеження при MINOCA, оскільки дозволяє виключити значний стеноз епікардіальних КА та здатна виявити причину MINOCA. Крім того, лівошлуночкова вентрикулографія може допомогти диференціювати коронарні, некоронарні ішемічні або неішемічні механізми ушкодження міокарда. Наявність і локалізація порушень РСЛШ можуть надати підказки щодо розташування необструктивних уражень. Для виявлення необструктивних пошкоджень іноді потрібні подальші внутрішньокоронарні візуалізаційні дослідження, зокрема ОКТ або внутрішньосудинне УЗД.

Якщо не виявлено очевидного значного ураження епікардіальних судин, слід ретельно перевірити результати коронарографії на наявність різних оклюзій судин або тяжких стенозів

у малих і дистальних судинах, що можуть бути виявлені при обструктивному ураженні КА, СДКА, коронарній емболії або наявності тромбу (Tamis-Holland et al., 2019; Pristipino et al., 2000). Також варто перевірити дані ангіографії на предмет легких стенозів, особливо в сегментах, що обслуговують зони із порушенням рухливості стінок, для виключення СДКА або невеликих бляшок з ерозією/розривом/кальцинатами. Оцінку функції КА доцільно розглянути за помірних уражень, щоб упевнитися, що вони не мають фізіологічного значення (Tonino et al., 2009).

Внутрішньокоронарна візуалізація

Внутрішньокоронарна візуалізація (внутрішньосудинне УЗД та ОКТ) корисна для (Jia et al., 2018; Opolski et al., 2019):

- виявлення причин MINOCA, таких як ерозія/розрив бляшки або кальцинати;
- виключення СДКА.

Безпеку внутрішньокоронарної візуалізації у пацієнтів із гострими коронарними синдромами добре встановлено (Ali et al., 2017; Pristipino et al., 2000). Внутрішньосудинне УЗД допомагає характеризувати склад, розподіл, морфологію та розмір бляшки. Однак через велику кількість катетерів для внутрішньокоронарної візуалізації глибина проникнення і просторова роздільна здатність (200–250 мкм) обмежені, що впливає на оцінку товщини фіброзної покривки й ерозії бляшки. У дослідженні, що охоплювало 42 пацієнтів із MINOCA, які пройшли внутрішньосудинне УЗД, у 38% (n=16) було виявлено атеросклеротичну бляшку, причому в більшості випадків спостерігався її розрив – у 29%, тоді як у 10% – виразкування (Opolski et al., 2019).

ОКТ – це метод візуалізації на основі світлових хвиль, що створює поперечні зображення тканин із високою роздільною здатністю (10–15 мкм) (Teague et al., 2012). ОКТ забезпечує детальну оцінку морфології коронарної бляшки, її цілісності та товщини фіброзного на шарування. ОКТ може виявляти розрив, ерозію бляшки, кальцинати та тонкошарову фіброзну атерому. Завдяки покращеній просторовій роздільній здатності, ерозія бляшки краще ідентифікується на ОКТ порівняно із внутрішньосудинним УЗД (Ali et al., 2017). Однак ОКТ має меншу глибину поля зору, тому може не підходити для судин більшого розміру (Teague et al., 2012).

У кількох когортних дослідженнях за допомогою ОКТ було виявлене ураження у 46–80% пацієнтів із MINOCA (Reynolds et al., 2021; Taguya et al., 2020). У піддослідженні HARP порівнювали осіб із MINOCA та ІМ, спричиненим обструктивним ураженням КА. Науковці встановили, що тонкошарова фіброзно-атероматозна бляшка, розрив, ерозія бляшки і кальцинати були менш поширеними у хворих на MINOCA порівняно із пацієнтами з ІМ, викликаним обструктивним ураженням КА. Водночас внутрішньобляшковий крововилив та шарувата бляшка частіше спостерігалися в осіб із MINOCA (Gerbaud et al., 2020).

Провокаційне фізіологічне тестування

Провокаційне тестування КА зазвичай проводиться як додаткове діагностичне дослідження, залежно від випадку. Цей метод розглядають для діагностики вазоспазму епікардіальних КА

та мікросудинної дисфункції. Вазоспазм можна діагностувати, вводючи стимулювальну речовину (ацетилхолін та/або ергометрин) під час коронарографії та контролюючи наявність ішемічних симптомів, змін на ЕКГ і вазоконстрикції >90% за даними ангіографії. Мікросудинний вазоспазм визначається відповідно до індукованого болю за грудиною, ішемічних змін на ЕКГ і вазоконстрикції <90% на основі даних ангіографії (Pristipino et al., 2000).

КМП може бути причиною аномального кровотоку, погіршення перфузії міокарда та/або ішемії міокарда. КМП визначається як знижений коронарний резерв кровотоку у відповідь на вазодилатувальні стимули, такі як аденозин, або за показниками індексу опору мікросудин (Murthy et al., 2018).

Хоча провокаційне тестування зазвичай проводять через кілька тижнів після гострої події, невеликі дослідження показали безпеку його виконання протягом 48 год після встановлення діагнозу MINOCA (Pristipino et al., 2000). У випробуванні, яке включало пацієнтів із MINOCA та INOCA, не виявили різниці у побічних ефектах або ускладненнях під час проведення провокаційного тестування (Probst et al., 2021).

У дослідженні із залученням 80 осіб із MINOCA, яким провели провокаційне тестування з ацетилхоліном (54%) або ергометрином (46%), майже половина (46%) мала позитивний результат, з епікардіальним спазмом у 65% та мікросудинним – у 35% випадків (Montone et al., 2018). Незначні аритмії спостерігалися у 5,4% хворих, що відповідало частоті під час спонтанних атак вазоспастичної стенокардії (7%), і не було жодних смертей або серйозних ускладнень (Takagi et al., 2013).

Таким чином, коронарографія є ключовим діагностичним методом для MINOCA. Додаткові інвазивні обстеження можуть допомогти підтвердити діагноз і встановити етіологію MINOCA.

Практичні рекомендації при проведенні діагностики MINOCA

1. *Покроковий підхід.* Рекомендовано керуватися каскадним покроковим підходом, починаючи із попереднього діагнозу MINOCA, з наступним виключенням СДКА, оклюзії малих гілок КА та імітаційних станів (КМП Такоцубо або міокардиту). Далі слід обрати діагностичний шлях, що найкраще відповідає клінічним умовам (ранне неінвазивне дослідження із МРТ або ранне інвазивне із внутрішньокоронарною візуалізацією).

2. *Ехокардіографія.* Рекомендовано проводити всім пацієнтам, незалежно від обраного діагностичного алгоритму, завдяки широкій доступності, низькому ризику, досить невисокій вартості та важливості отриманої інформації (виявлення РСЛШ або діагностика імітаційних станів, таких як КМП Такоцубо чи міокардит).

3. *Неінвазивний підхід.* Якщо обрано ранній неінвазивний шлях, рекомендовано виконати МРТ протягом 1–14 днів із моменту звернення та якомога раніше, щоб не пропустити можливість діагностики дрібних інфарктів, КМП Такоцубо або легкого міокардиту.

4. *Інвазивний підхід.* Якщо обрано ранній інвазивний шлях, лікарі можуть адаптуватися до робочого процесу діагностичного відділення, приймаючи

рішення коли саме виконувати внутрішньокоронарну візуалізацію – під час первинної коронарографії або при наступному поверненні до діагностичного відділення після виключення альтернативних діагнозів.

5. *Основні методи діагностики.* МРТ та ОКТ є інструментами першої лінії для діагностики MINOCA. Коли виконуються МРТ та внутрішньокоронарна візуалізація, етіологію MINOCA можна успішно визначити у 85% пацієнтів, що допомагає в лікуванні та прогнозуванні.

6. *Додаткові методи дослідження.* Кардіальна ПЕТ, КТ-коронарографія, інвазивне провокаційне тестування КА та обстеження на тромбофілію розглядаються як додаткові методи, що використовуються за індивідуальними показаннями.

Лікування

Запропонований підхід до лікування MINOCA базується на експертній думці, оскільки наразі відсутні дані рандомізованих клінічних досліджень щодо оцінки ефективності фармакологічної вторинної профілактичної терапії саме у пацієнтів із MINOCA (рис. 3).

Нефармакологічні стратегії

Скерування до спеціалізованих лікувальних закладів для проведення кардіореабілітації є показанням класу I для пацієнтів з ІМ з метою оптимізації здорового способу життя та модифікації наявних факторів ризику (Amsterdam et al., 2014; O'Gara et al., 2013). Позитивний вплив кардіореабілітації на фізичне та психічне здоров'я стосується як хворих на ІМ, спричинений обструктивним ураженням КА, так і на MINOCA. Дотримання рекомендацій із кардіореабілітації є незалежним предиктором сприятливих СС-наслідків.

Результати рандомізованого клінічного дослідження продемонстрували суттєве зниження загальної смертності, MACE і покращення пікового споживання кисню у 524 осіб із MINOCA (He et al., 2020). Також доступні дані щодо користі й безпеки кардіореабілітації за підтверджених діагнозів СДКА та КМД (Chou et al., 2016; Kissel et al., 2018). Пацієнти із MINOCA, викликані алергічною реакцією, мають уникати тригерів для запобігання захворюванню.

Практичні рекомендації щодо нефармакологічного лікування MINOCA:

1. Усі пацієнти із MINOCA мають бути скеровані на кардіореабілітацію.

2. Рекомендовано уникати алергічних тригерів, якщо вони спричиняють MINOCA.

Фармакотерапія відповідно до причини

Розрив або ерозія коронарної бляшки

Лікування MINOCA, що викликаний розривом або ерозією бляшки, є подібним до терапії ІМ, спричиненого обструктивним ураженням КА, через спільну патофізіологію. Пацієнтам слід призначити кардіопротекторну терапію, включно з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), відповідно до рекомендацій (Tamis-Holland et al., 2019). Ефективним є застосування інгібіторів P2Y₁₂, таких як клопідогрель або тикагрелор (Collet et al., 2020).

Початок на стор. 27

Терапія має включати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та β-блокатори (Amsterdam et al., 2014). Пацієнти із виразною дисфункцією лівого шлуночка (фракцією викиду <40%) та особи з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом або хронічною хворобою нирок, мають починати лікування з іАПФ (клас I) або БРА (клас IIa) (Amsterdam et al., 2014; Pearson et al., 2021). Статини також показані з метою зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності на >50% від початкового рівня та досягнення показника <1,8 ммоль/л (Pearson et al., 2021).

Коронарна мікросудинна дисфункція

Наразі відсутні клінічні випробування методів лікування КМД у пацієнтів із MINOCA. Результати невеликих досліджень, що охоплюють осіб з INOCA, показали зменшення симптомів болю за грудиною завдяки застосуванню антиангінальних засобів першої лінії, таких як β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів (БКК) та, меншою мірою, нітратів (Lanza et al., 1999). Антиангінальний препарат ранолазин можна розглядати як терапію другої лінії (Villano et al., 2013; Bairey Merz et al., 2016).

У клінічному дослідженні спостерігалось зменшення ендотеліальної дисфункції та симптомів стенокардії, а також поліпшення резерву кровотоку і зниження ішемії, індукованої фізичним навантаженням, під впливом статинів та іАПФ (Pizzi et al., 2004; Tiefenbacher et al., 2004). У клінічному випробуванні CorMicA 151 пацієнт з INOCA проходив провокаційне тестування на виявлення КМД з аденозином та ацетилхоліном. Хворі були рандомізовані на дві групи: основну для лікування відповідно до результатів тесту та контрольну для отримання стандартної терапії. На початку лікування в основній групі мало місце зменшення симптомів стенокардії та поліпшення якості життя, однак через шість місяців різниці щодо основних несприятливих серцевих подій не фіксувалося (Ford et al., 2018).

Коронарний вазоспазм

Основним методом терапії у пацієнтів із коронарним вазоспазмом є БКК (дилтіазем) та нітрати (Park et al., 2017). Результати нещодавнього рандомізованого клінічного дослідження за участю 73 пацієнтів із використанням інвазивного

тестування коронарного кровотоку показали зниження частоти епікардіального вазоспазму при лікуванні дилтіаземом порівняно із плацебо (Jansen et al., 2022). В осіб зі стійкою стенокардією можна розглянути подвійну терапію БКК (недигідропіридиновий та дигідропіридиновий засоби) (Hung et al., 2014). Хоча нітрати ефективні для зняття гострого болю при вазоспазмі, їх тривале використання може бути обмежене розвитком резистентності до терапії. У випадках рефрактерної стенокардії можна розглянути нікорандил, активатор калієвих каналів, який розслабляє гладку мускулатуру судин за рахунок підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (Aizawa et al., 1989).

У ретроспективному дослідженні лікування АСК корелювало зі зниженням частоти повторного ІМ та болю за грудиною у пацієнтів зі STEMI, викликаного вазоспазмом (Lee et al., 2018). Однак метааналіз даних 3661 пацієнта із вазоспастичною стенокардією не показав зв'язку між прийманням АСК та частотою ІМ або смертністю від СС-причин (Lin et al., 2021).

СДКА

Наразі відсутні стандартні рекомендації щодо лікування СДКА через нестачу рандомізованих клінічних досліджень. У 70-97% випадків, коли було проведено повторну ангіографію, спостерігалось спонтанне загоєння СДКА (Saw et al., 2014; Rogowski et al., 2017). Замість негайної ревазуляризації, якщо немає гострої гемодинамічної нестабільності, рекомендовано консервативну медикаментозну терапію. АСК і β-блокатори є основою медикаментозного лікування (Saw et al., 2017). У великому когортному дослідженні терапія β-блокаторами корелювала зі зниженням ризику рецидиву СДКА (Tweet et al., 2012).

Пацієнти, які проходять черезшкірне коронарне втручання та стентування, мають чіткі показання для призначення подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) (Saw et al., 2017). Однак для хворих, які отримують консервативне лікування, користь від ПАТТ є невизначеною, і ймовірно підвищення ризику кровотеч (Saw et al., 2016). Через тромботичний потенціал СДКА передбачається, що ПАТТ може мати захисний ефект за рахунок зниження об'єму тромбу в фальшивому просвіті, що теоретично може зменшити компресію істинного просвіту (Prakash et al., 2016). Загальна практика включає призначення АСК упродовж життя, а також клопідогрелю

протягом 3-12 місяців (Saw et al., 2015). Ці рекомендації можуть бути змінені залежно від побічних ефектів, зокрема ризику кровотеч у молодих жінок пременопаузального віку. У таких випадках рекомендоване призначення АСК у низьких дозах.

У пацієнтів із СДКА артеріальна гіпертензія є чинником ризику рецидиву захворювання і має ретельно контролюватися (Saw et al., 2017).

Коронарна емболія

Наразі відсутні дані щодо лікування MINOCA, викликаного коронарною емболією. Антикоагулянтну терапію слід призначати пацієнтам із фібриляцією передсердь, підозрою або вже діагностованим тромбозом протезованого клапана чи внутрішньосерцевим тромбом відповідно до рекомендацій (Andrade et al., 2020; Levine et al., 2021). За наявності внутрішньосерцевого шунта та підозри на парадоксальну емболію може бути показано хірургічне закриття відриноного овального вікна або дефекту міжпередсердної перегородки (Rengifo-Moreno et al., 2013; Meier et al., 2013). У випадках, коли підозрюється тромбофілія, хворих варто скерувати до гематолога для подальшого обстеження та лікування (NICE, 2023).

Практичні рекомендації щодо лікування MINOCA залежно від причини

1. Пацієнтів із MINOCA, причиною якого є підтвержене порушення стабільності бляшки, слід лікувати аналогічно таким з обструктивним ураженням КА.
2. Для осіб із MINOCA, викликаного КМД, із метою зменшення болю за грудиною та поліпшення якості життя варто розглянути призначення антиангінальних препаратів, що включають β-блокатори, БКК, нітрати та ранолазин. Інгібітори АПФ і статини слід розглядати для хворих на КМД за наявності показань.
3. У пацієнтів із MINOCA через вазоспазм доцільно розглянути застосування БКК (часто комбінованої терапії) та/або нітратів.
4. АСК і β-блокатори є основними ліками для хворих на СДКА.

MINOCA невідомої етіології

Приблизно у 15% причина розвитку MINOCA невідома. В такому випадку терапія має бути індивідуалізованою, з акцентом на оптимізацію профілю СС-ризиків та цільове лікування ймовірної етіології (Pasupathy et al., 2015). У кількох спостережних дослідженнях вивчали результати для пацієнтів із недиференційованою MINOCA, враховуючи використання препаратів для основної постінфарктної терапії, зокрема іАПФ/БРА, статинів, β-блокаторів та ПАТТ (Collet et al., 2021). У метааналізі за участю 10 546 осіб із MINOCA було встановлено, що застосування іАПФ/БРА пов'язане зі зниженням МАСЕ, але не загальної смертності (De Filippo et al., 2022). У порівняльному дослідженні іАПФ та БРА для вторинної профілактики у хворих на MINOCA не спостерігалось суттєвої різниці в результатах (Ahn et al., 2021).

Найчастішою причиною MINOCA є порушення цілісності бляшки, за якого статини, ймовірно, є ефективними. Вони обмежують прогресування та сприяють регресії атеросклеротичної бляшки, а також зменшують ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес

і запалення (Ballantyne et al., 2008). У великих обсерваційних дослідженнях використання статинів корелювало зі зниженням ризику МАСЕ і загальної смертності у пацієнтів із MINOCA (Eggers et al., 2018). У підгруповому аналізі даних досягнення цільових показників холестерину ліпопротеїнів низької щільності було незалежно пов'язане зі зменшенням МАСЕ на 32% (Lindahl et al., 2017).

Результати випробувань щодо застосування β-блокаторів у пацієнтів із MINOCA є суперечливими. У межах п'яти обсерваційних досліджень був виявлений незначний вплив β-блокаторів на МАСЕ та загальну смертність (Pasupathy et al., 2015). У реєстрі SWEDENHEART використання β-блокатори асоціювалося із незначною тенденцією до зниження ризику МАСЕ (Lindahl et al., 2017). Найбільше випробування щодо антитромбоцитарної терапії при MINOCA включало гетерогенну популяцію із 9466 хворих, з яких 66% отримували ПАТТ. Результати не виявили впливу ПАТТ на МАСЕ, що було підтверджено іншими спостережними дослідженнями (De Filippo et al., 2022).

Практичні рекомендації щодо лікування MINOCA невідомої причини:

1. Необхідно розглянути терапію іАПФ або БРА в осіб із MINOCA, що викликаний розривом чи ерозією бляшки, або якщо іншу очевидну причину не було виявлено.
2. Рекомендовано призначати статини всім пацієнтам, у яких причину MINOCA не було ідентифіковано, з урахуванням потенційної користі щодо зниження подій і смертності за мінімального ризику.
3. Відсутні достатні докази для підтримки застосування β-блокаторів за відсутності іншого показання.
4. Існує недостатньо доказів для систематичного використання ПАТТ у випадках MINOCA. Рішення про застосування ПАТТ слід ухвалювати з огляду на найімовірніший основний діагноз.

Висновки

MINOCA – це досить поширений гетерогенний діагноз, який зустрічається у 6-15% усіх випадків ІМ, непропорційно частіше вражає жінок і, ймовірно, є недостатньо діагностованим. Для покращення діагностики захворювання, результатів лікування та якості життя пацієнтів із болем за грудиною та/або ІМ клініцисти мають бути добре обізнані з алгоритмами діагностики та лікування MINOCA. Діагностичні й терапевтичні шляхи при MINOCA можуть бути складними через локальні та регіональні обмеження доступу до спеціальних діагностичних досліджень, таких як ОКТ, внутрішньосудинне УЗД, МРТ серця та тестування реактивності коронарної фізіології. Для поліпшення менеджменту пацієнтів та їх прогнозів у складних для лікування випадках слід розглянути їхнє скерування до спеціалізованих медичних закладів.

У майбутньому потрібні подальші дослідження для вдосконалення діагностичних алгоритмів і рандомізовані клінічні випробування, орієнтовані на специфічну популяцію пацієнтів із MINOCA.

Підготувала Ірина Климаць

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.onlinecjc.ca

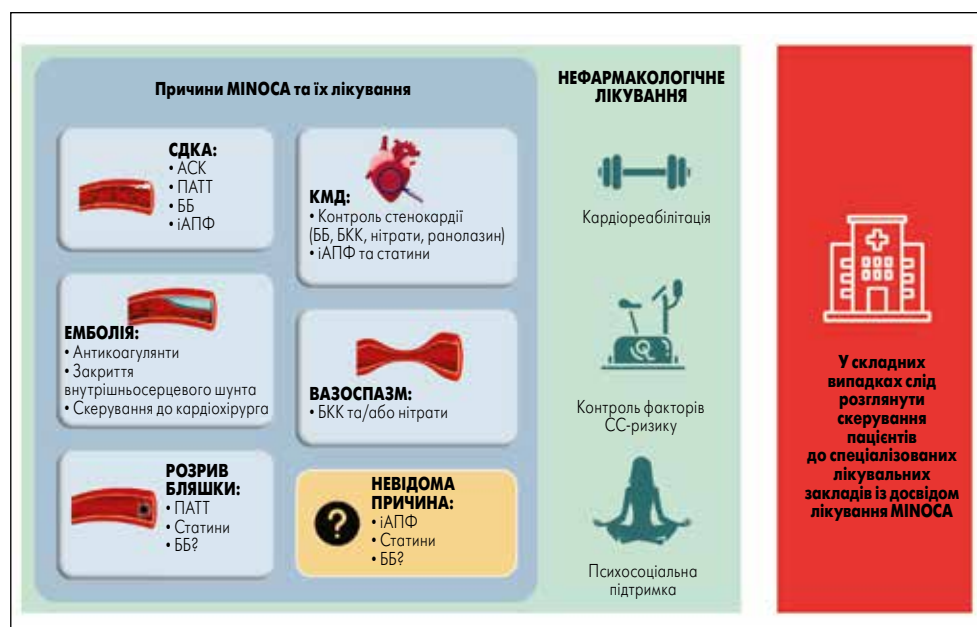


Рис. 3. Комплексне лікування MINOCA відповідно до основних причин

Примітки: АСК – ацетилсаліцилова кислота; ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія, ББ – β-блокатори, іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БКК – блокатори кальцієвих каналів.

Остеопороз: основи діагностики та профілактики

Наприкінці січня поточного року лікарі різних спеціалізацій мали нагоду долучитися до онлайн-заходу «Ukrainian Family Medicine Forum: компетентний лікар – від простого до складного». Впродовж Форуму експерти медичної сфери ділилися власним досвідом та новітніми підходами, тенденціями, результатами досліджень. Керівниця навчального центру «Інститут ревматології» (м. Київ), д.мед.н., професорка Єлизавета Давидівна Єгудіна розповіла про основні принципи діагностики та профілактики остеопорозу.

Визначення та поширеність остеопорозу

Згідно із міжнародним консенсусним визначенням, остеопороз – це системне захворювання скелета, яке характеризується низькою мінеральною кістковою масою, порушенням мікроархітектури кісткової тканини, підвищеною крихкістю кісток і схильністю до низькоенергетичних переломів. Розрізняють первинний остеопороз, що може розвиватися як наслідок змін, спричинених нормальним процесом старіння. Найчастіше він спостерігається у жінок у постменопаузальному періоді. Також є вторинний остеопороз, що зумовлений певними захворюваннями та/або прийманням деяких ліків (Inhaltsverzeichnis der Leitlinie Osteoporose 2023).

За даними Міжнародного фонду остеопорозу (IOF), кожні 3 с у світі відбувається остеопоротичний перелом. В Європі впродовж кожної 1 хв трапляється сім переломів хребта і 5 хв – один перелом шийки стегна. Єлизавета Давидівна зазначила, що найбільш небезпечними є низькоенергетичні переломи стегна. Відтак, серед осіб, які перенесли таку подію, значно підвищується рівень річної смертності (понад 20% хворих). Такі пацієнти, як правило, не повертаються до звичного способу життя: більш як 80% не здатні виконувати принаймні одну із повсякденних справ, 40% – самостійно ходити, близько 30% мають стійку втрату працездатності (Dyer et al., 2016).

Діагностика остеопорозу

Діагноз остеопорозу встановлюється відповідно до Т-критерію при проведенні рентгеновської денситометрії – методу визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства із клінічної денситометрії (ISCD) 2023 р., денситометрію показано жінкам віком від 65 років, у перименопаузальному періоді з клінічними факторами ризику перелому та пацієнткам <65 років у постменопаузальному періоді за наявності факторів ризику низької МЩКТ, як-то низька вага, низькоенергетичний перелом в анамнезі, приймання ліків, асоційованих із високою ймовірністю остеопорозу, хвороба або стан, що пов'язані із втратою кісткової тканини. Крім того, кандидатами для проведення процедури є чоловіки віком від 70 років, пацієнти <70 років за наявності факторів ризику низької кісткової маси, дорослі з низькоенергетичними переломами в анамнезі, дорослі із захворюваннями чи станами, які пов'язані з низькою МЩКТ або втратою кісткової тканини. Також це особи, які приймають антиостеопоротичні препарати (зокрема для моніторингу ефекту лікування), та ті, хто не отримує терапію, але має ознаки втрати кісткової маси, що є приводом для призначення лікування.

Оцінку МЩКТ слід проводити на рівні поперекового відділу хребта та обох стегнових кісток. Однак у деяких випадках вимірювання МЩКТ виконують у ділянці кісток передпліччя, а саме у разі, коли МЩКТ стегнової кістки та/або хребта неможливо виміряти чи інтерпретувати, за супутнього гіперпаратиреозу та у пацієнтів із виразним ожирінням (The Adult Official Positions of the ISCD, 2023).

Профілактика остеопорозу

Професорка Єгудіна наголосила на глобальних прогалинах у вторинній профілактиці остеопорозу. Так, більшість пацієнтів, які вже мали

Це може бути важливо для пацієнтів з алхлогідрією (Gragnotati, 2024). На додачу, цитрат кальцію має кращу біодоступність порівняно із карбонатом кальцію, кальцію лактатом тощо (Ross et al., 2011). Також цитрат кальцію є ефективнішим у зниженні маркерів резорбції кісток, ніж карбонат кальцію, включно із N-і С-теплопептидом (Kenny et al., 2004).

Ще один мікроелемент, на який звернула увагу спікерка в контексті профілактики остеопорозу, – це магній. В умовах дефіциту магнію формуються більші за розмірами кристали гідроксиапатиту, внаслідок чого зменшується жорсткість кістки. Крім того, за низького рівня магнію сповільнюється диференціація хрящової та кісткової тканини, порушується кальцифікація кісткового матриксу, збільшується кількість остеокластів і зменшується частка остеобластів (Castiglioni et al., 2013).

Цинк також є необхідним мікроелементом для міцності кісток, особливо у пацієнтів похилого віку. В дослідженні M. Nakano et al. (2021) за участю 122 осіб віком від 65 років вивчали ефект стандартного лікування остеопорозу із додаванням цинку впродовж 12 місяців. Згідно з отриманими результатами, через 12 місяців у пацієнтів МЩКТ збільшилася на 10%, маркери формування кісткової тканини – на 25%, а зміни маркерів резорбції кісткової тканини були незначними. Отже, додавання цинку до стандартної терапії остеопорозу в літніх хворих із дефіцитом цинку може значно підвищити МЩКТ і сприяти збільшенню маркерів формування кісток.



Є.Д. Єгудіна

Всі чотири основні складові, про які йшла мова вище, входять до складу комплексного засобу **Процитракал**. Як зазначила Єлизавета Давидівна, це доцільний вибір для підтримання міцності кісток і профілактики остеопорозу.

Таким чином, Процитракал рекомендований для:

- поповнення дефіциту остеотропних компонентів;
- збільшення репаративного потенціалу кісткової тканини;
- підвищення міцності та еластичності кісток;
- ефективної профілактики й корекції вікових змін кісткової тканини.

Крім того, Процитракал дуже зручний у застосуванні – достатньо приймати 1 раз на добу, що суттєво збільшує прихильність пацієнта до лікування.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

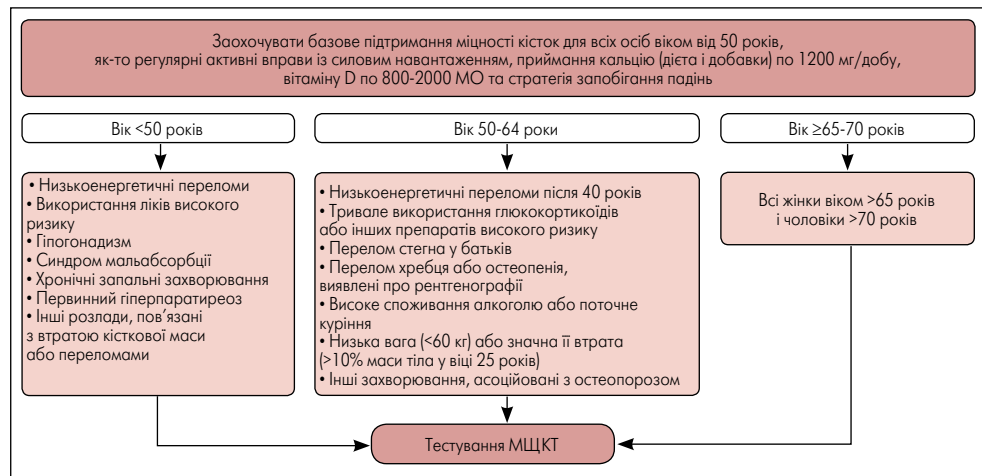


Рисунок. Підхід до ведення пацієнтів із ризиком низькоенергетичних переломів

Примітка: Адаптовано за WHO Scientific Group (2003)

Отже, остеопороз діагностується за такими критеріями (LeBoff et al. 2022):

1. У жінок у постменопаузальному періоді та чоловіків віком від 50 років у разі Т-критерію, що є меншим або дорівнює -2,5, у ділянках шийки стегна, всієї стегнової кістки та поперекового відділу хребта або, в деяких випадках, у третій частині дистального відділу променевої кістки.

2. На підставі клінічних даних, коли Т-критерій є вищим ніж -2,5, але в анамнезі наявні низькоенергетичні переломи у типових локалізаціях (стегна, хребта чи передпліччя).

3. За низької МЩКТ (Т-критерій від -1,0 до -2,5) та високого ризику переломів.

Для жінок до менопаузи і чоловіків віком до 50 років перевага у діагностиці надається Z-критерію, хоча на основі лише цього показника діагноз остеопорозу не встановлюється. Тракування ж відбувається наступним чином: Z-показник нижче -2,0 визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку»; Z-показник вище -2,0 визначається як «у межах очікуваного діапазону для віку» (The Adult Official Positions of the ISCD, 2023).

Професорка наголосила, що за наявності остеопенії слід обов'язково проаналізувати стан хворих (жінок в менопаузі та чоловіків >40 років) за опитувальником FRAX – інструментом для оцінки 10-річного ризику перелому кісток (Поворознюк, Григор'єва, 2019).

в анамнезі остеопоротичні переломи, не отримують терапії на основі рекомендацій (в Азії – 67% хворих, у Європі – 68%, у США і Канаді – 79%). Проблема також полягає в тому, що за відсутності належного лікування ризик подібних подій після першого остеопоротичного перелому зростає у 6-8 разів (Harvey et al., 2016; Lems, Raterman, 2017).

Підхід до менеджменту пацієнтів із ризиком низькоенергетичних переломів відображений на рисунку.

Спікерка наголосила, що приймання вітаміну D та кальцію відіграє значну роль у профілактиці переломів. Вона навела дані метааналізу, що включав шість рандомізованих клінічних досліджень за участю 49 282 осіб (5449 переломів, із них 730 – стегна). Було показано, що застосування комбінації вітаміну D (400-800 МО) і кальцію (1000-1200 мг) сприяє зниженню ризику будь-яких переломів на 6% і перелому стегна – на 16% (Yao et al., 2019).

Дуже часто лікарі постають перед вибором: якому препарату кальцію віддати перевагу. Так, карбонат кальцію краще засвоюється, якщо його приймати під час їжі. Проте слід мати на увазі, що він погано засвоюється за одночасного використання з інгібіторами протонної помпи та/або блокаторами H₂-гістамінових рецепторів. У свою чергу цитрат кальцію засвоюється однаково добре і натще, і з їжею.

ПРОЦИТРАКАЛ

ДЛЯ МІЦНИХ КІСТОК

АКТИВНІ КОМПОНЕНТИ ПРОЦИТРАКАЛУ:

- **ВІДНОВЛЮЮТЬ БАЛАНС КАЛЬЦІЮ, МАГНІЮ, ЦИНКУ ТА ВІТАМІНУ D₃**
- **ПІДТРИМУЮТЬ ЗДОРОВ'Я КІСТОК ТА ПРОФІЛАКТИКУ ВІКОВИХ ЗМІН**
- **ПІДВИЩУЮТЬ МІЦНІСТЬ ТА СПРІЯЮТЬ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТОК**
- **ЗМЕНШУЮТЬ РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ**



Регістраційне свідоцтво № 10018062000434. Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Не є лікарським засобом. Інформація про дієтичну добавку призначена та публікується у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Поширення цієї інформації будь-якими способами, які надають доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Анінта Медікар Україна», 61050, Україна, м. Харків, вул. Іскринська, 37, тел.: +38 (057) 739-03-09, www.anantamedicare.com

Гострий аортальний синдром: Чому своєчасна діагностика є важливою?

Гострий аортальний синдром (ГАС) – це невідкладний та небезпечний клінічний стан, який виникає внаслідок розриву грудного відділу аорти. Рекомендовано розглядати ймовірність виникнення ГАС у всіх пацієнтів із болем за грудиною, який не має очевидного пояснення або асоційований із високим ризиком, специфічними характеристиками болю чи симптомами, виявленими під час огляду, що відповідають шкалі ризику розшарування аорти. Пропонуємо до вашої уваги адаптований переклад статті S. Goodacre et al. «Acute aortic syndrome» (BMJ, 2024), яка представлена у вигляді клінічного випадку ГАС, розгляду діагностичних критеріїв захворювання та особливостей виявлення ГАС. Це має допомогти лікарям уникнути затримки встановлення діагнозу ГАС та негативних наслідків для пацієнта.

Клінічний випадок

Пацієнтка віком 50 років, скаржитися на раптовий, роздираючий біль, який поширюється від шиї до грудей та іррадіює у спину, має хвилеподібний перебіг – то наростає, то слабшає. Жінка викликала швидку медичну допомогу, яка прибула через 90 хв. Пацієнтка відзначила, що біль триває протягом кількох годин. У деякі моменти вона могла вільно говорити та навіть ходити, але більшість часу відчувала значну слабкість, запаморочення, нудоту та утруднене дихання.

Із сімейного анамнезу відомо, що у матері пацієнтки у віці 77 років було встановлено діагноз розшарування аорти типу А. Лікар швидкої допомоги попередньо діагностував розшарування аорти на основі клінічної картини. Жінка прийняла морфін перорально і була транспортована до клініки. На проведення огляду, діагностики, попереднього лікування та транспортування до приймального відділення спеціалізованої клініки було витрачено близько 45 хв. У приймальному відділенні клініки у пацієнтки діагностували панічну атаку та призначили консервативне лікування. Через кілька годин жінці було проведено повторне обстеження та виконано комп'ютерну томографічну ангиографію (КТА), яка виявила розшарування аорти.

Що таке ГАС?

ГАС – це небезпечний для життя пацієнта стан, за якого розрив грудного відділу аорти може призвести до її розриву і смерті. ГАС включає три стани: гостре розшарування аорти, внутрішньостінкову гематому та проникаючу виразку (Vignaraja et al., 2024).

Згідно із класифікацією за Стенфорд (Stanford) розрізняють: тип А, що охоплює висхідну аорту, та тип В, що не охоплює її. За класифікацією ДеБейкі (DeBakey) розрізняють: тип I, що охоплює висхідну та низхідну частину аорти, тип II – лише висхідну та тип III – лише низхідну частину аорти (рисунки). Без лікування ГАС може прогресувати до розриву аорти, що призводить до швидкого погіршення стану хворого та смерті.

Як часто зустрічаються випадки ГАС?

ГАС є рідкісним захворюванням. Метааналіз популяційних досліджень із Північної Америки, Європи, Азії та Австралії показав загальну поширеність розшарування аорти 4,8 на 100 тис. осіб за рік, з яких 3,0 на 100 тис. за рік припадає на тип А, та 1,6 на 100 тис. за рік – на тип В (Gouveia Melo et al., 2022). Середній вік пацієнтів коливався від 58,9 до 77,3 року, а частка чоловіків варіювала від 50 до 84%. Згідно зі статистичними даними щодо госпіталізацій в Англії за 2022-2023 рр., було зареєстровано 1542 поступлення пацієнтів до лікарні з розшаруванням аорти з-поміж 6 млн екстрених госпіталізацій

(NHS Digital, 2023). Розшарування аорти становить близько трьох чвертей випадків ГАС (Alter et al., 2015).

Особливості діагностики ГАС

Чому ГАС часто не діагностують?

ГАС легко пропустити, оскільки пацієнти з іншими, набагато поширенішими діагнозами, такими як гострий коронарний синдром, гастроєзофагеальний рефлюкс або панічні атаки, можуть мати схожі симптоми. Найчастішим симптомом ГАС є біль у грудях. Однак саме він був головною причиною 6% звернень до відділень невідкладної допомоги в Англії у 2022-2023 рр. (NHS Digital, 2023). Американське ретроспективне когортне дослідження із залученням 33 відділень невідкладної допомоги показало, що на кожні 980 звернень із нетравматичним болем у грудях діагностується одне розшарування аорти (Alter et al., 2015).

Низька частота виявлення ГАС може призвести до того, що лікарі не розглядають його як можливий діагноз поряд із поширенішими причинами болю у грудях. Наведений клінічний випадок ілюструє, як діагноз ГАС спочатку не був поставлений у приймальному відділенні через помилковий діагноз панічної атаки. Лікарі, які оцінюють гострий біль за грудиною, мають бути обізнаними про ГАС і методи його діагностики, щоб уникнути помилок.

Систематичний огляд 12 досліджень за участю 1663 пацієнтів виявив, що у кожного третього хворого з остаточною діагнозом розшарування аорти спочатку був поставлений інший діагноз (Lovatt et al., 2022). Найпоширенішими помилковими діагнозами були:

- гострий коронарний синдром;
- інсульт;
- легенева емболія.

За даними популяційного ретроспективного когортного дослідження, яке включало 1299 пацієнтів із діагностованим ГАС за період 2003-2018 рр., 13% осіб зверталися до відділень невідкладної допомоги протягом попередніх 14 днів із симптомами, які могли бути початком розвитку ГАС (Ohle et al., 2023).

Чому важливо своєчасно виявити ГАС?

Невчасно встановлений діагноз може призвести до затримки хірургічного лікування при розшаруванні аорти типу А або втрати можливостей для медикаментозної терапії, як-то контроль артеріального тиску (АТ), або екстреного втручання при розшаруванні аорти типу В. Недіагностоване своєчасно розшарування аорти типу А пов'язане із подвоєнням показників смертності (Matthews et al., 2021). Затримка хірургічного втручання корелює зі збільшенням смертності на 67% через 8-12 год порівняно із 20% через 0-4 год після встановлення діагнозу (Mahase, 2020). Контроль АТ за допомогою β-блокаторів знижує смертність приблизно вдвічі при розшаруванні типу В (Nejim et al., 2022).

Як діагностується ГАС?

ГАС діагностується за допомогою КТА аорти або інших методів візуалізації, таких як КТА із синхронізацією за електрокардіограмою чи магнітно-резонансна ангиографія. КТА є досить вартісним дослідженням та може бути пов'язана із розвитком побічних ефектів на контрастні засоби, що використовують при дослідженні. Тому часто фахівці вдаються до клінічного обстеження та визначення лабораторних біомаркерів з метою оцінки ризику ГАС і відбору пацієнтів для проведення візуалізаційних досліджень. Якщо хворий перебуває у тяжкому стані та має типові ознаки ГАС, а отже, підозра на діагноз ГАС є досить високою, необхідно без зволікань провести КТА.

Клінічна оцінка

Важливо оцінити фактори ризику розвитку ГАС, симптоми та ознаки для визначення ймовірності ГАС. Оцінка може бути структурованою із використанням бальної шкали ризику ГАС (табл. 1) або неструктурованою на основі клінічного судження. Було розроблено кілька інструментів або алгоритмів для діагностики ГАС, але найбільш широко вивченою є шкала ризику розшарування аорти (ADD-RS). Згідно із нею нараховуються бали від нуля (низький ризик) до трьох (високий ризик), при цьому по одному балу присвоюється за наявність у пацієнта фактора ризику ГАС, симптомів, що вказують на ГАС, або ознак ГАС.

Метааналіз 11 когортних досліджень шкали ADD-RS показав, що бал >0 мав чутливість 94,6% і специфічність 34,7% для ГАС. Водночас бал >1 мав чутливість 43,4% і специфічність 89,3% (Lovatt et al., 2022). Слід зауважити, що проаналізовані випробування були неоднорідними за своєю методологічною якістю. Низька поширеність ГАС у клінічно значущій популяції свідчить про те, що чутливості 95% може бути достатньо для виключення ГАС, тоді як для уникнення надмірних досліджень потрібна специфічність 90%. Ці дані необхідно трактувати так, що пацієнти із балом 2 або 3 мають бути обстежені обов'язково, тоді як ті, хто має 0 балів, не потребують подальших обстежень. Питання – як діяти, коли пацієнти мають 1 бал – залишається невизначеним. Ризик ГАС, пов'язаний із кожним балом шкали ADD-RS, залежить від поширеності ГАС у досліджуваній популяції. Якщо ADD-RS використовується у когорті пацієнтів із дуже низькою поширеністю, наприклад, у всіх осіб із болем у грудях, навіть 2 чи 3 бали будуть асоційовані з низьким ризиком ГАС.

Пацієнтка у наведеному клінічному випадку мала високий ризик (сімейний анамнез) і високі ризикові ознаки болю, що дозволило присвоїти їй 2 бали. Це свідчить про те, що проведення КТА було б корисним.

Електрокардіографія

Електрокардіографія допомагає виявити ГАС та інші причини гострого болю у грудях. Проте вона не є корисною для діагностики ГАС.

Лабораторні аналізи

Аналізи крові (біомаркери) можуть використовуватися для відбору пацієнтів із підозрою на ГАС для подальшого проведення візуалізаційних досліджень. D-димер – єдиний біомаркер, який широко вивчався для діагностики ГАС. Інші біомаркери були певним чином оцінені, але жоден із них поки що не готовий до клінічного використання (Ren et al., 2024).

Метааналіз 18 когортних досліджень D-димеру в межах 500 нг/мл (0,5 мг/л) продемонстрував чутливість 96,5% і специфічність 56,2% для ГАС, хоча мала місце невизначеність оцінок через ризик упередженості та неоднорідність досліджень (Ren et al., 2024). Ці показники подібні до чутливості та специфічності D-димеру для діагностики венозної тромбоемболії та свідчать про те, що він може допомогти виключити ГАС у пацієнтів із низьким або проміжним клінічним ризиком.

| Таблиця 1. Шкала ADD-RS для виявлення розшарування аорти | |
|--|--|
| Критерій | Бал |
| Стани та захворювання: синдром Марфана, сімейний анамнез аортальної недостатності, відоме захворювання аортального клапана, нещодавні маніпуляції на аорті, наявність в анамнезі аневризм грудного відділу аорти | 1 бал за наявності будь-якого критерію |
| Особливості болю: біль у грудях, спині або животі, що описується як раптовий початок, та/або інтенсивний за силою, та/або роздираючий або розриваючий за характером | 1 бал за наявності будь-якого критерію |
| Ознаки при огляді: дефіцит пульсу або різниця в систолічному АТ, вогнищевий неврологічний дефіцит (із болем), шум аортальної недостатності (з болем), гіпотензія або шок | 1 бал за наявності будь-якого критерію |
| Інтерпретація результатів | 0 балів – низький ризик 1 бал – помірний ризик 2-3 бали – високий ризик |

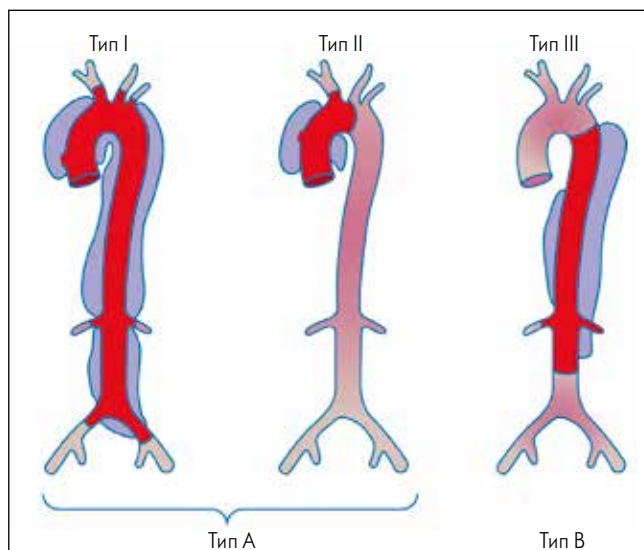


Рисунок. Типи ГАС за класифікаціями Стенфорд та ДеБейкі

Однак невиправдане використання D-димеру в осіб із дуже низьким ризиком ГАС може призвести до частого непотрібного призначення КТА.

Чутливість D-димеру не залежить від часу. Дослідження 273 пацієнтів із діагнозом ГАС показало, що вона становила 97% протягом першої години після початку проявів і не змінювалася з часом (Otoni et al., 2023). D-димер із поправкою на вік може підвищити специфічність порівняно із фіксованим порогом, але потребує подальшої оцінки.

Трансторакальна ехокардіографія

Систематичний огляд чотирьох випробувань, в яких оцінювали ультразвукове дослідження (УЗД) грудного відділу аорти у відділеннях невідкладної допомоги, показав чутливість від 41 до 91%, а специфічність – від 94 до 100% (Thomas et al., 2023). Проспективне когортне дослідження (n=1314) засвідчило чутливість 93,2% і специфічність 90,9% комбінації трансторакальної ехокардіографії та УЗД черевного відділу аорти (Gibbons et al., 2024). Це вказує на можливе застосування УЗД у відділеннях невідкладної допомоги для діагностики ГАС. Але необхідно враховувати рівень досвіду оператора. Ультразвук є необхідною навичкою для лікарів невідкладної допомоги, але для діагностики ГАС потрібна додаткова підготовка.

ADD-RS та D-димер

Шкалу ADD-RS можна комбінувати із визначенням D-димеру різними способами. Об'єднаний метааналіз включав дані шести досліджень, де вивчали комбінацію ADD-RS та оцінки D-димеру, щоб виявити чутливість і специфічність та провести прямі порівняння між альтернативними стратегіями (Lovatt et al., 2022). У таблиці 2 наведені можливі комбінації показників шкали ADD-RS і D-димеру для оцінки чутливості та специфічності тестів, що допомагають у виборі пацієнтів для проведення візуалізації або інших діагностичних заходів.

Коли слід запідозрити ГАС?

ГАС слід розглядати в осіб із болем у грудях, спині або животі, непритомністю або симптомами, пов'язаними з ішемією органів. Однак у цій популяції поширеність ГАС є дуже низькою. Застосування діагностичних стратегій для всіх таких пацієнтів призвело б до низької позитивної

| Результат(-и), що вказують на позитивний тест | Чутливість | Специфічність |
|---|------------|---------------|
| ADD-RS >0 | 95,1% | 38% |
| ADD-RS >1 | 41,6% | 91,7% |
| D-димер >500 нг/мл (0,5 мг/л) | 96,7% | 53,7% |
| ADD-RS >0 або D-димер >500 нг/мл (0,5 мг/л) | 99,8% | 21,8% |
| ADD-RS >1 або D-димер >500 нг/мл (0,5 мг/л) | 98,3% | 51,4% |
| ADD-RS >1 або ADD-RS1 і D-димер >500 нг/мл (0,5 мг/л) | 93,1% | 67,1% |

прогностичної цінності та надмірного призначення КТА. Тому слід вибірково застосовувати діагностичні стратегії в осіб із незначним, але реальним ризиком ГАС, наприклад, якщо є додаткова ознака, що вказує на можливий ГАС: біль у грудях + ще одна ознака.

Нещодавнє когортне дослідження за участю 5548 пацієнтів, які звернулися до відділення невідкладної допомоги із можливими симптомами ГАС, показало, що у 2315 із 4111 учасників (56%) ймовірність ГАС було оцінено як нульову (Ohle et al., 2023). Застосування діагностичних стратегій лише в осіб із ненульовою ймовірністю ГАС може зменшити кількість призначених КТА. Але на сьогодні незрозуміло, як саме лікарі визначають нульову ймовірність ГАС, і наскільки це судження є точним.

Як лікувати ГАС?

Невідкладна терапія включає знеболення та зниження систолічного АТ до 100-120 мм рт. ст. Розширення аорти типу А зазвичай лікується оперативно у спеціалізованому лікувальному закладі. Розширення аорти типу В буває ускладнене або неускладнене залежно від наявності гемодинамічної нестабільності та/або ішемії органів або кінцівок. Неускладнене розширення аорти типу В зазвичай лікується медикаментозно шляхом контролю АТ. Хоча такі пацієнти можуть не потребувати переведення до третинного лікувального закладу, їх терапія має обговорюватися із кардіоторакальним або судинним фахівцем для узгодження стратегії лікування. Ускладнене розширення типу В може потребувати переведення до третинного лікувального закладу для встановлення ендоваскулярного стент-графту.

Внутрішньолікарняна смертність становить 22% при розширенні типу А та 13% – типу В (Matthews et al., 2021).

У наведеному клінічному випадку затримка діагностики захворювання, ймовірно, була викликана початковою помилковою діагностикою панічної атаки. Пацієнтка отримала відповідне лікування після встановлення правильного діагнозу і одужала, однак затримання діагностики залишається джерелом занепокоєння.

Рекомендації щодо відбору пацієнтів із підозрою на ГАС для проведення КТА

У настановах Королівського коледжу невідкладної медицини (RCЕМ) та Королівського коледжу радіологів (RCR) рекомендовано проводити КТА, якщо немає чіткого альтернативного діагнозу, як-от інфаркт міокарда, легенева емболія або пневмоторакс, а у пацієнта є фактори високого ризику, відповідний характер болю або клінічні ознаки ГАС (подібні до тих, що описані в шкалі ADD-RS).

У канадських клінічних настановах рекомендовано виконувати оцінку ймовірності розвитку ГАС на основі факторів ризику, характеристик болю, клінічних знахідок і альтернативних діагнозів. Пацієнти із низьким ризиком не потребують подальших досліджень на наявність ГАС. В осіб із помірним ризиком визначають рівень D-димеру із наступною КТА, якщо результат позитивний, або не проводять подальших тестувань, якщо результат негативний. Пацієнтам із високим ризиком призначається КТА.

У настанові Європейського товариства кардіологів (ESC) передбачено стратифікацію на високий (еквівалент ADD-RS – 2-3 бали) та низький рівень ймовірності (еквівалент ADD-RS – 0-1 бал). Пацієнти із високою ймовірністю підлягають дослідженню за допомогою КТА, тоді як за низької ймовірності призначають визначення D-димеру, рентгенографію грудної клітки та трансторакальну ехокардіографію.

У настановах Американської асоціації серця (АНА) та Американського коледжу кардіологів (ACC) зазначено, що поєднання низької оцінки ризику розширення аорти та низького рівня D-димеру може бути корисним для виключення діагнозу ГАС, але не рекомендовано конкретну структуру стратегію.

Підготувала Ірина Климась



ІНФОРМАЦІЯ

НОВИНИ МОЗ

Послуги з охорони психічного здоров'я на «первинці»: що змінилося у 2025 році?

Із 2025 р. в Україні послуги з підтримки психічного здоров'я стали доступними для всіх громадян на базі первинної медичної допомоги (ПМД). Національна служба здоров'я України (НСЗУ) впровадила новий підхід: допомогу за психічних розладів інтегровано в базовий пакет медичних послуг, які надають сімейні лікарі, терапевти та педіатри.

Це означає, що з 1 січня 2025 р. безоплатні послуги з охорони психічного здоров'я стали надавати всі медзаклади «первинки» (незалежно від форми власності), що за контрактовані НСЗУ на надання первинної медичної допомоги. Контрактуватися на окремий пакет, щоб надавати послуги з охорони психічного здоров'я, медзакладам не потрібно.

Натомість, згідно з оновленими вимогами, всі сімейні лікарі, терапевти, педіатри та медичні сестри/брати, які працюють у законтрактованому із НСЗУ медзакладі «первинки», повинні мати сертифікати про проходження навчання за програмою ВООЗ mhGAP, яке дає базові знання із ведення психічних розладів.

Головні переваги змін:

- **доступність:** кожен може звернутися до свого сімейного лікаря, терапевта або педіатра із проблемами психічного здоров'я;
- **простота:** не потрібно шукати спеціалізовані установи чи вузькопрофільних фахівців;
- **економічність:** послуги включені до програми медичних гарантій і є безоплатними для пацієнта;
- **раннє виявлення:** лікарі зможуть вчасно діагностувати та лікувати розлади, запобігаючи їх ускладненням.

Як отримати послуги з охорони психічного здоров'я?

Якщо ви чи ваші близькі потребуєте допомоги, зверніться до свого сімейного лікаря, терапевта або педіатра. У закладах, які законтрактовані з НСЗУ, послуги з підтримки психічного здоров'я є безоплатними і з 2025 р. входять до базового пакета. Знайти медзаклад ПМД можна на офіційному сайті НСЗУ.

Нагадаємо, що восени 2022 р. до програми медичних гарантій додали новий пакет «Супровід і лікування дорослих та дітей із психічними розладами на первинному рівні медичної допомоги». Це було зроблено для того, щоб в умовах повномасштабної війни забезпечити доступність і якість психосоціальної допомоги для всіх громадян. Адже легше поділитися проблемами щодо свого психоемоційного стану із сімейним лікарем,

ніж шукати вузькопрофільного спеціаліста чи спеціалізовану лікарню. Протягом 2024 р. близько 500 тис. пацієнтів отримали допомогу в межах цього пакета. При цьому в 2023 р. за послугами з охорони психічного здоров'я на «первинку» звернулося близько 135 тис. пацієнтів. Тобто зростання склало понад 350%.

Основні проблеми, з якими звертаються пацієнти

Аналіз звернень до лікарів ПМД у 2023-2024 рр. показує, що найчастішими проблемами були й залишаються:

1. **Відчуття тривоги та напруженості** – 170 980 звернень у 2024 р., що у 3,5 рази більше, ніж у 2023 р. (49656 звернень).
2. **Порушення сну** – 65 818 звернень у 2024 р., що майже вдвічі більше порівняно із 2023 р. (33542 звернення).
3. **Пригнічений настрій** – 23 265 звернень у 2024 р., тоді як у 2023 р. їх було лише 8178.
4. **Розлади поведінки у дітей** – 19 736 звернень у 2024 р., що також свідчить про зростання вдвічі порівняно із 2023 р. (8112 звернень).

Ці дані демонструють, наскільки війна та її наслідки посилюють потребу в підтримці психічного здоров'я на рівні первинної медичної допомоги.

Звісно, навіть після навчання лікарі первинки не стають психологами, психіатрами і психотерапевтами. Тому коли людині потрібна більш фахова допомога, вони скеровують пацієнта до вузькопрофільного спеціаліста. Нині триває активна робота із розбудови спеціалізованої ланки допомоги у сфері психічного здоров'я. Зокрема, йдеться про формування мережі центрів ментального здоров'я у лікарнях спроможної мережі.

Довідка: mhGAP (Mental Health Gap Action Programme) – це глобальна флагманська програма ВООЗ, спрямована на підвищення доступу до послуг з охорони психічного здоров'я шляхом залучення неспеціалізованих із ментального здоров'я кадрів (наприклад, сімейних лікарів) до надання допомоги людям із психічними розладами. Керівництво mhGAP та його версія для надзвичайних гуманітарних станів пропонують медичним працівникам, які не є спеціалістами у сфері психічного здоров'я, протоколи оцінки та ведення поширених психічних розладів, таких як депресія, гостра реакція на стрес, посттравматичний стресовий розлад, суїцидальна поведінка, розлади, пов'язані зі вживанням психоактивних речовин, та інші ПНПР-розлади.

За матеріалами www.moz.gov.ua

Хронічний коронарний синдром: аспекти антиангінальної терапії відповідно до сучасних рекомендацій та доказової бази

У пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС) важливо досягти оптимального контролю симптомів, щоб вони могли повернутися до активного життя. Без належної терапії патологія прогресує, і ризик виникнення серцево-судинних ускладнень зростає. Останнім часом ХКС приділяють значну увагу: розробляються оновлені рекомендації щодо ведення пацієнтів, пропонується розширене визначення хвороби та проводяться дослідження, присвячені різним стратегіям лікування. Розглянемо особливості перебігу й терапії ХКС відповідно до новітньої настанови Європейського товариства кардіологів (ESC, 2024), а також наявні доказові дані стосовно фармакологічного лікування осіб із ХКС.

ХКС: особливості перебігу та лікування

За рекомендаціями ESC (2019), термін ХКС описує клінічні прояви ішемічної хвороби серця (ІХС) у період стабільності, передусім до чи після гострого коронарного синдрому. Відповідно до більш комплексного визначення, представленого в оновленій настанові ESC (2024), ХКС – це низка клінічних проявів або синдромів, що виникають унаслідок структурних та/або функціональних змін, пов'язаних із хронічними захворюваннями коронарних артерій та/або мікроциркуляції. Такі зміни характеризуються транзиторним, зворотним дисбалансом між потребою міокарда в кисні та його постачанням, що призводить до ішемії міокарда.

ХКС часто супроводжується різними симптомами, які варіюють за інтенсивністю та частотою. Одним із них є стенокардія, що характеризується відчуттям стиснення, тиску або печіння у грудній клітці. Біль може іррадіювати в шию, щелепу, ліве плече чи руку. Ангінозний біль зазвичай виникає на тлі фізичного навантаження чи стресу (але іноді й спонтанно) і минає після відпочинку або приймання нітрогліцерину.

Крім того, під час фізичної активності на тлі ХКС може трапитися задишка – відчуття нестачі повітря, частіше в осіб похилого віку або при цукровому діабеті. Серед проявів хвороби також відзначаються швидка втомлюваність і знижена толерантність до навантажень, коли пацієнти відчувають слабкість навіть у разі незначної активності. Атипові симптоми ХКС включають запаморочення, нудоту, пітливість чи відчуття серцебиття.

Антиангінальна терапія відіграє дуже важливу роль при менеджменті хворих на ХКС. Її ключова мета полягає у покращенні якості життя пацієнтів шляхом усунення симптомів, зниження частоти нападів стенокардії та профілактики серцево-судинних подій.

Серед основних завдань антиангінальної терапії варто відзначити:

- зниження ішемії міокарда шляхом оптимізації балансу між потребою серця в кисні та його доставкою;
- запобігання прогресуванню атеросклерозу: контроль рівнів холестерину, артеріального тиску (АТ) та інших чинників ризику;
- поліпшення якості життя хворих: усунення обмежень у повсякденній активності на тлі симптомів стенокардії;
- зменшення ймовірності ускладнень: профілактика ІМ та серцевої недостатності (СН).

Аспекти призначення антиангінального лікування включають: оцінку гемодинамічного профілю пацієнта – АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС), контроль супутніх захворювань (зокрема, СН), аналіз можливих взаємодій ліків, розуміння патофізіологічної основи ішемії міокарда, врахування уподобань хворого та локальної доступності медикаментів.

Адекватна антиангінальна терапія необхідна для контролю симптомів: полегшення стенокардії дозволяє пацієнтам повернутися до активного життя. Крім того, правильно підібране лікування знижує серцево-судинний ризик та ймовірність ускладнень (як-от ІМ). Своєю чергою оптимізація терапії сприяє зменшенню прогресування атеросклерозу та покращенню прогнозу для хворих. При цьому максимальну ефективність антиангінального лікування забезпечує персоналізований підхід до ведення пацієнтів. Отже, антиангінальна терапія є невід'ємною складовою успішного контролю стану осіб із ХКС. Вона допомагає поліпшити якість життя хворих та запобігти виникненню серйозних ускладнень.

Застосування антиангінальної терапії при ХКС відповідно до рекомендацій

Сучасний підхід до вибору антиангінальної терапії ґрунтується на поетапній стратегії, як-то:

- призначення лікарських засобів 1-ї лінії – β-блокаторів та блокаторів кальцієвих каналів (БКК);
- застосування препаратів 2-ї лінії – нітратів тривалої дії, нікорандилу, ранолазину, івабрадину, триметазидину.

Згідно з рекомендаціями ESC (2024), початкове лікування β-блокаторами та/або БКК рекомендоване більшості осіб із ХКС для контролю ЧСС і симптомів.

Препарати другої лінії можуть бути додані до базової терапії або бути частиною комбінованого лікування для окремих категорій хворих. Якщо не вдається досягти адекватного контролю стенокардії або ліки погано переносяться, терапію потрібно переглянути та скоригувати. Для негайного полегшення стенокардії слід використувати нітрати короткої дії.

У пацієнтів із ХКС β-блокатори використовуються для зменшення симптомів стенокардії та поліпшення прогнозу. Мета терапії, зокрема, полягає в досягненні ЧСС у стані спокою 55-60 уд./хв. На додаток, значну користь β-блокаторів підтверджено для хворих на гострий коронарний синдром зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Однак варто зауважити, що у пацієнтів з ІХС та нормальною ФВ ЛШ без попереднього ІМ користь β-блокаторів у рандомізованих клінічних випробуваннях не доведено. Також β-блокатори не призначають за синдромом слабкості синусового вузла чи порушень атріовентрикулярної провідності та використовують з обережністю при ураженнях периферичних артерій і хронічному обструктивному захворюванні легень. Тривале застосування β-блокаторів досі є темою для дискусій, особливо в осіб із перенесеним ІМ та збереженою ФВ ЛШ.

Доцільно зауважити, що ранолазин і триметазидин слід призначати пацієнтам із низькою ЧСС та/або АТ як частину комбінованої терапії. Нітрати не варто застосовувати особам із гіпертрофічною кардіоміопатією чи одночасно з інгібіторами фосфодіестерази. Івабрадин не рекомендований як засіб додаткової терапії у пацієнтів із ХКС, ФВ ЛШ >40% та без клінічної картини СН. Також не слід призначати івабрадин разом із недигідропіридинними БКК або іншими потужними інгібіторами СYP3A4. Своєю чергою БКК варто обережно застосовувати у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ.

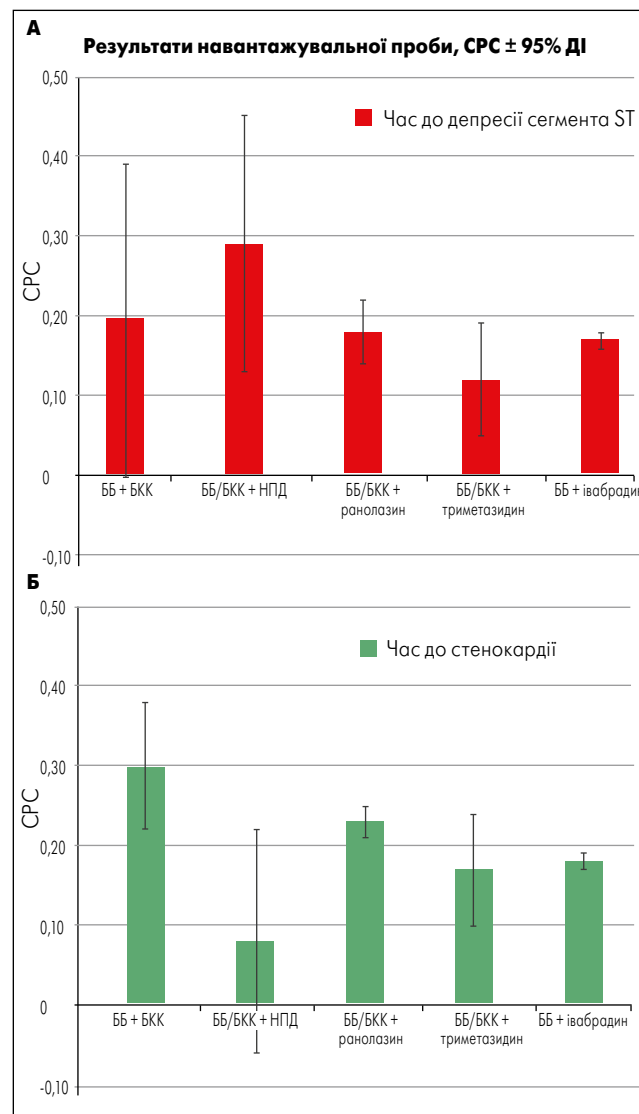


Рисунок. Порівняльні результати за різними класами препаратів: (А) оцінка часу до депресії сегмента ST, (Б) оцінка часу до стенокардії. Примітки: CPC – стандартизована різниця середніх, ДІ – довірчий інтервал.

Зазначений підхід до вибору антиангінальної терапії забезпечує персоналізоване лікування пацієнтів, спрямоване на досягнення оптимального контролю симптомів і поліпшення якості життя.

Оптимальне комбіноване лікування

Ініціація антиангінальної терапії з одного препарату із додаванням, за потреби, інших є виправданим підходом. Підбирати комбінацію ліків слід індивідуально, враховуючи гемодинамічний профіль, коморбідні патології та переносимість терапії.

Рекомендовані комбінації препаратів включають:

- β-блокатор + дигідропіридинний БКК, що підходять для більшості хворих;
- додаткові лікарські засоби (нітрати тривалої дії, ранолазин, нікорандил, триметазидин, івабрадин) – можна застосовувати, якщо базова терапія β-блокатором та/або БКК протипоказана, погано переноситься або не забезпечує належного контролю симптомів.

В європейських та американських рекомендаціях наголошено на необхідності застосування комбінованих засобів у лікуванні серцево-судинних захворювань (ESC, 2018; АНА, 2020). У новітній настанові ESC (2024) щодо ведення пацієнтів із підвищеним АТ та АГ також підкреслюється доцільність поєднання β-блокаторів із препаратом будь-якого іншого основного класу для зниження АТ. При цьому пацієнт повинен мати інші переконливі показання для їх призначення, що включають стенокардію, перенесений ІМ в анамнезі, СН, або для контролю ЧСС (McEvoy et al., 2024).

На підставі доказової бази можна стверджувати, що комбінація бісопрололу та амлодипіну демонструє адитивну дію, оскільки препарати мають одночасно різні й комплементарні механізми зниження АТ. Завдяки антигіпертензивному та антиішемічному ефектам, її найчастіше призначають хворим на АГ, ХКС, ІХС і стенокардію (Wang et al., 2015). Позитивний досвід застосування комбінації бісопрололу та амлодипіну був отриманий у низці проведених досліджень (Shirure et al., 2012; Hostalek et al., 2017).

Фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну демонструє переваги саме для пацієнтів з ІХС, ХКС та стабільною стенокардією, оскільки ефективно знижує АТ (зокрема, забезпечує його контроль) та частоту/інтенсивність нападів стенокардії. Окрім того, вона сприяє зниженню ризику серцево-судинних подій, адже бісопролол (як β-блокатор) зменшує навантаження на серце шляхом зниження ЧСС та АТ, тоді як амлодипін (як БКК) покращує мікроциркуляцію, що особливо важливо для осіб із ХКС та ІХС. На додаток, застосування фіксованої комбінації бісопрололу та амлодипіну знижує ризик виникнення побічних ефектів, оскільки дозволяє застосовувати кожний препарат у нижчих дозах. Також хворі мають змогу приймати меншу кількість таблеток, що поліпшує прихильність до терапії.

Таким чином, використання фіксованої комбінації амлодипіну та бісопрололу є оптимальним підходом при лікуванні пацієнтів із ХКС.

Переваги комбінації ББ і БКК: огляд результатів дослідження

Наразі досліджень, присвячених застосуванню різних стратегій лікування при стабільній ІХС, досі бракує. J. Belsey et al. (2015) виконали систематичний огляд результатів доступних клінічних випробувань, щоб розширити дані з використання ББ, БКК, НПД, івабрадину, нікорандилу, ранолазину або триметазидину в пацієнтів зі стенокардією.

Матеріали й методи

Критерії пошуку та оцінки даних. Дослідники провели пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE та Кокранівському центральному реєстрі клінічних випробувань, щоб визначити рандомізовані контрольовані дослідження, присвячені використанню зазначених вище стратегій лікування при стабільній ІХС.

Публікації мали відповідати таким критеріям включення:

- рандомізоване контрольоване дослідження;
- паралельна група або перехресний дизайн;
- принаймні дві групи монотерапії першої лінії та одна група лікування першої лінії + засіб іншого класу;
- симптомні пацієнти зі стабільною стенокардією;
- кожний метод лікування мав бути оцінений протягом щонайменше двох тижнів із перервою між курсами принаймні один тиждень у випадку досліджень із перехресним дизайном;

Таблиця. Результати метааналізів для кожного класу антиангінальних препаратів щодо досліджуваних клінічних наслідків

| Базова терапія (часовий період) | Додаткова терапія | Навантажувальна проба (CPC ± 95% ДІ) | | | Клінічні результати (ВЗЧ ± 95% ДІ) | |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------------------|---|--|---|---|
| | | загальний час | час до депресії сегмента ST | час до початку нападу стенокардії | частота нападів стенокардії | використання нітратів |
| ББ (1981-2000) | БКК | 0,12 (0,07-0,17) p<0,0001; n=2571 | 0,20 (0,00-0,40) p=H3; n= 2207 | 0,30 (0,22-0,38) p<0,0001; n=2210 | 0,21 (0,08-0,32) p=0,002; n=2149 | 0,23 (0,06-0,36) p=0,01; n=1624 |
| БКК (1983-2000) | ББ | 0,09 (0,01-0,17) p=0,04; n=986 | 0,22 (від -0,01 до -0,45) p=H3; n=1075 | 0,20 (0,10-0,31) p=0,0002; n=1007 | 0,30 (від -0,55 до -0,68) p=H3; n=921 | 0,33 (0,21-0,43) p<0,0001; n=800 |
| ББ чи БКК (1983-1991) | НПД | 0,14 (0,00-0,28) p=0,04; n=332 | 0,29 (0,13-0,44) p=0,0004; n=200 | 0,08 (від -0,06 до -0,23) p=H3; n=332 | 0,19 (0,11-0,25) p<0,0001; n=296 | 0,13 (0,04-0,20) p=0,004; n=332 |
| ББ чи БКК (2004-2013) | Ранолазін | 0,20 (0,19-0,21) p<0,0001; n=1092 | 0,18 (0,14-0,23) p<0,0001; n=1092 | 0,23 (0,21-0,25) p<0,0001; n=1092 | 0,22 (0,10-0,32) p=0,0006; n=2040 | 0,32 (0,22-0,40) p<0,0001; n=2040 |
| ББ чи БКК (1984-2011) | Триметазидин | 0,06 (0,02-0,11) p=0,006; n=3493 | 0,12 (0,05-0,19) p=0,001; n=3493 | 0,17 (0,10-0,25) p<0,0001; n=3203 | 0,21 (0,01-0,36) p=0,04; n=3224 | 0,21 (від -0,02 до -0,38) p=H3; n=3238 |
| ББ (2009) | Івабрадин | 0,10* (0,09-0,11) p<0,0001; n=889 | 0,17* (0,16-0,18) p<0,0001; n=889 | 0,18* (0,17-0,19) p<0,0001; n=889 | 0,00* (від -0,15 до -0,13) p=H3; n=889 | Немає даних |

Примітки: ВЗЧ – відносне зниження частоти, CPC – стандартизована різниця середніх, ДІ – довірчий інтервал, H3 – дані незначущі.
* Для оцінки цього результату використані дані 1 дослідження.

• наявність достатньої кількості даних про один або більше з таких результатів, як загальна тривалість навантажувальних проб, час до депресії ST на 1 мм та початку стенокардії, щотижнева частота нападів стенокардії та щотижнєве застосування нітратів короткої дії. Внаслідок пошуку було виявлено 46 досліджень, які відповідали всім критеріям включення та містили 71 порівняльну стратегію лікування. Найбільша кількість досліджень стосувалася вивчення БКК на додаток до ББ (n=2468), дещо менше – ББ як ад'ювантної терапії до БКК (n=1489), НПД, ранолазину чи триметазидину як додаткового лікування до ББ або БКК (n=329, 1388 та 2875 відповідно) і 1 дослідження івабрадину як ад'юванту до ББ (n=889) (Pehrsson et al., 2000; Kosiborod et al., 2013; Danchin et al., 2011).

Тривалість переносимості фізичних навантажень оцінювали наприкінці кожного періоду лікування для окремих кінцевих точок. Також були проаналізовані та скореговані щотижнєві дані стосовно частоти нападів стенокардії та кількості використаних додаткових доз нітратів короткої дії.

Статистичний аналіз. Результати для кожної комбінації препаратів першої лінії та додаткових засобів були об'єднані за допомогою моделі випадкових ефектів, щоб отримати загальну оцінку зваженої користі для кожного класу ліків. З метою аналізу даних навантажувальних проб використовували стандартизовану різницю середніх, яку розраховували шляхом об'єднання середньої різниці тривалості навантажень для кожного дослідження, поділеної на стандартне відхилення.

Відносне зниження частоти нападів стенокардії щотижня або використання нітратів короткої дії враховували як клінічні результати. Їх визначали як середню різницю в частоті нападів або застосуванні нітратів між групами моно- та подвійної терапії, поділену на частоту, що спостерігалася у контрольній групі монотерапії. В обох випадках використовували показник ІТТ-популяції (intention-to-treat).

Аналіз підгруп. Для аналізу науковці відбирали дослідження на підставі певних критеріїв. Так, це мали бути випробування, опубліковані до або після 1990 р., та із низькою/високою вихідною частотою нападів стенокардії на основі показника сім випадків на тиждень. Також враховувалися дослідження залежно від стадії хвороби на основі однієї або кількох із наступних характеристик: >75% осіб із багатосудинним ураженням; >10% пацієнтів із СН функціонального класу III або IV за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA); >25% хворих із раніше проведеною ревазуляризацією. Порогові значення встановлювали за допомогою ретроспективного аналізу на підставі оцінки розподілу досліджень за відповідними характеристиками у базі даних.

Оцінка результатів та обговорення

У дослідженнях були оцінені загальноновизнані параметри антиангінальної ефективності, такі як:

- загальна тривалість навантаження;
- час до появи болю при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням;
- час до появи депресії сегмента ST при проведенні проб із дозованим фізичним навантаженням;
- частота нападів стенокардії;
- динаміка потреби у нітрогліцерині.

Клінічні результати відповідно до застосованих класів препаратів представлені в таблиці й на рисунку.

При оцінюванні часу до депресії сегмента ST найбільша статистично значуща користь спостерігалася при застосуванні БКК або ББ та ад'ювантної терапії НПД.

На другому місці за ефективністю було лікування, при якому БКК був доданий до ББ. Комбінації інших препаратів показали дещо гірший результат щодо впливу на час до депресії сегмента ST. Що стосується часу до нападу стенокардії, найбільші статистично значущі переваги мали місце для БКК як ад'ювантної терапії до ББ.

Усі дослідження з вивчення ранолазину та івабрадину включали хворих із низькою початковою частотою нападів (менш ніж сім нападів на тиждень). Випробування з оцінки комбінації ББ або БКК + НПД проводили у популяціях із високою вихідною частотою нападів. Для решти груп лікування (ББ + БКК і БКК + ББ) величина позитивного ефекту була найбільшою в осіб із високою частотою нападів на початку спостереження.

Слід зазначити, що загальна тенденція до більшої користі від антиангінального лікування стосовно аналізованих клінічних показників, а саме загальної тривалості навантаження, часу до депресії сегмента ST та стенокардії, спостерігалася у пацієнтів без тяжких патологій.

Висновки

Таким чином, за результатами оцінки впливу низьких класів антиангінальних препаратів на показники навантажувальної проби та клінічні наслідки в межах додаткового лікування у пацієнтів зі стабільною ІХС і залишковою стенокардією, було продемонстровано ефективність загальноприйнятої стратегії початкового призначення БКК і ББ як подвійної терапії. Отже, аналіз значної доказової бази дозволив підтвердити користь комбінованого застосування ББ та БКК у хворих на стабільну ІХС.

Підготувала **Олена Коробка**

①

3

АЛОТЕНДИН

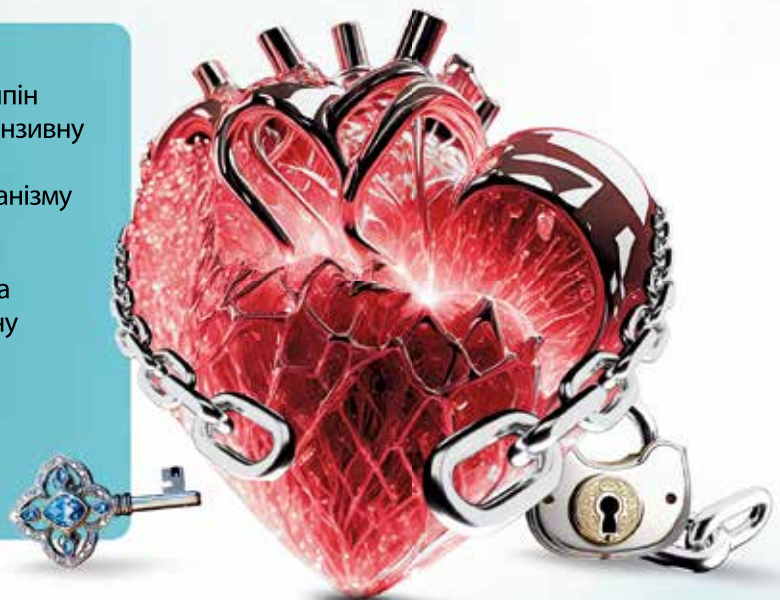
Єдина фіксована комбінація бісопролол + амлодипін на ринку України*

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ХРОНІЧНА СТАБІЛЬНА СТЕНОКАРДІЯ



Комбінація бісопролол + амлодипін дозволяє підвищити антигіпертензивну і антиангінальну ефективність за рахунок комплементарного механізму дії двох активних речовин:

- вазоселективної дії блокатора кальцієвих каналів амлодипіну (знижує периферичний опір)
- кардіоселективного β-блокатора бісопрололу (знижує серцевий викид)**



*Мається на увазі єдина фіксована комбінація бісопрололу і амлодипіну, що є у продажу в аптечних мережах України на 01.09.2024р. за даними з <https://pharmexplorer.com.ua/> АЛОТЕНДИН (ALOTENDIN®). Склад: діючі речовини: амлодипін, бісопролол. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Селективні β-блокатори та інші гіпертензивні засоби. Код АТХ C07 FB. 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 бісопрололу та 10 мг амлодипіну 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, стомленість та інші. Категорія відпуску. За рецептом. РП. № UA /11609/01/01, № UA /11609/01/03, № UA /11609/01/04** **Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS Здоров'я. Якість. Життя.

①

Комбінована антигіпертензивна терапія раміприлом та амлодипіном: у чому переваги?

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неінфекційним захворюванням на глобальному рівні та в Україні зокрема. Практично половина пацієнтів з АГ отримують антигіпертензивну терапію, але лише 14% мають контрольований артеріальний тиск (АТ) <140/90 мм рт. ст. Український показник ефективності контролю АТ у популяції є ключовим чинником серцево-судинної (СС) смерті, за яким Україну віднесено до категорії країн із дуже високим СС-ризиком. Це спонукає фахівців медичної сфери до пошуку дієвих терапевтичних рішень, адже своєчасна діагностика й ефективне лікування із досягненням та утриманням АТ у межах цільового діапазону здатні значно зменшити ймовірність СС-смерті та розвитку мозкового інсульту, інфаркту міокарда (ІМ), фібриляції передсердь (ФП) й інших патологій. Розглянемо переваги комбінації одних із флагманів серед інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) – раміприлу та блокаторів кальцієвих каналів (БКК) – амлодипіну в лікуванні АГ.

При виборі тактики лікування АГ доцільно спиратися вітчизняний документ – Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (Артеріальна гіпертензія)» (УКПМД, 2024). У протоколі представлені принципи діагностики, лікування та профілактики АГ в Україні з позиції послідовності надання видів медичної допомоги. Обґрунтування та положення УКПМД побудовані на принципах доказової медицини з урахуванням сучасних міжнародних рекомендацій, відображених у настанові щодо менеджменту пацієнтів з АГ Європейського товариства гіпертензії (ESH, 2023). Зокрема, в УКПМД детально викладені аспекти вибору стратегії фармакотерапії АГ і супутніх факторів ризику з урахуванням наявності ускладнень, супутніх захворювань та загального СС-ризiku.

Так, лікування пацієнта з АГ передбачає застосування немедикаментозних та медикаментозних методів із метою досягнення максимального зниження сумарного ризику розвитку СС-ускладнень за рахунок досягнення та підтримання цільового рівня АТ, модифікації факторів ризику, ефективної терапії супутніх клінічних станів.

Первинні цілі та критерії успішної фармакотерапії АГ

Первинною метою лікування для більшості пацієнтів з АГ є досягнення АТ <140/80 мм рт. ст.; у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), хронічною хворобою нирок (ХН) цільовий АТ становить 130/80 мм рт. ст. У разі сприятливої переносимості рекомендована інтенсифікація терапії з досягненням систолічного (САТ) / діастолічного АТ (ДАТ) у діапазоні 120-130/70-80 мм рт. ст.

В осіб з АГ віком 18-79 років поріг офісного САТ/ДАТ для старту медикаментозного лікування становить 140 та/або 90 мм рт. ст. Для пацієнтів віком ≥80 років фармакотерапію рекомендовано починати, коли рівень офісного САТ ≥160 мм рт. ст., хоча можна розглядати й САТ у межах 140-160 мм рт. ст. У «крихких» хворих пороговий рівень АТ для ініціювання антигіпертензивного лікування визначається індивідуально. Медикаментозну терапію АГ у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі, переважно ішемічною хворобою серця (ІХС), слід розпочинати за високо-нормального діапазону АТ (САТ ≥130 або ДАТ ≥80 мм рт. ст.).

Важливо, що негайне медикаментозне лікування АГ розпочинають в осіб із наявним ураженням органів-мішеней, ХН, ССЗ, незалежно від ступеня АГ.

Стратегії лікування АГ

До основних класів антигіпертензивних препаратів для застосування в межах фармакотерапії першої лінії належать:

- іАПФ;
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА);

- тiazидні та тiazидоподібні діуретики;
- БКК;
- β-блокатори.

Лікарські засоби другої лінії включають петльові діуретики, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, α-блокатори, препарати центральної дії та вазодилататори. Препарати другої лінії переважно використовуються у пацієнтів із резистентною АГ як 4-й і більше компоненти фармакотерапії для зниження АТ. Також вони мають показання для застосування у деяких особливих клінічних ситуаціях (наприклад, метилдопа – для лікування АГ у вагітних, петльові діуретики – у хворих на тяжку ХН).

Для більшості пацієнтів рекомендовано починати лікування із подвійної комбінації препаратів у складі іАПФ або БРА + БКК або тiazидний/тiazидоподібний діуретик. Подальшу стратегію терапії відображено на рисунку. На будь-якому етапі лікування рекомендовано застосовувати комбіновані ліки, а перші позиції серед препаратів першої лінії посідають, власне, іАПФ та БКК.

Переваги іАПФ раміприлу

Раміприл – високоліпофільний препарат з абсолютною біодоступністю 28-35%, коли 5 мг перорального раміприлу порівнюють із такою ж дозою, введеною внутрішньовенно. Саме завдяки своїй високій ліпофільності раміприл легко проникає до тканин і, відповідно, має високу здатність зв'язувати тканинний АПФ (Shafiq et al., 2006). У таблиці наведено порівняння індексів ліпофільності активних форм основних іАПФ (Папова, 2020).

Своєю чергою пригнічення рецепторів АПФ знижує тканинну та циркуляторну активність АПФ, що приводить до зменшення вазопресорної активності та секреції альдостерону, а отже, зумовлює загальну вазодилатацію та ефективно знижує АТ (Shafiq et al., 2006).

Окрім того, іАПФ, зокрема раміприл, каталізують розпад брадикініну і підвищують його вміст, що:

- посилює вазодилаторні ефекти;
- зумовлює поліпшення функції ендотелію;
- сприяє активації тромболітичної активності крові.

Так, за даними L.A. Alcocer et al. (2023), іАПФ блокують перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, що блокує його дію на різні рецептори (AT₁, AT₂ і AT₄), які беруть участь у вазодилатації, вазоконстрикції, апоптозі, запаленні та ангіогенезі. Терапія іАПФ також пов'язана із підвищенням рівня брадикініну та брадикінін-опосередкованою стимуляцією ангіогенезу, що сприяє покращенню неоваскуляризації, індукованої гіпоксією.

У контексті терапії іАПФ раміприлом доцільно згадати ключові фундаментальні дослідження HOPE і MICRO-HOPE. Це не нові роботи, проте чому ж на них продовжують спиратися? Відповіддю на дане запитання є зміна парадигми стосовно вибору стратегії лікування АГ. Тож дослідження, які було проведено майже 25 років тому, досі не втрачають своєї актуальності.

Відтак, у дослідженні HOPE взяли участь 9297 пацієнтів віком ≥55 років із ССЗ або ЦД у поєднанні з принаймні ще одним фактором

СС-ризiku. Як первинна кінцева точка розглядався розвиток ІМ, інсульту або СС-смерть. Вторинна кінцева точка включала смерть із будь-якої причини, необхідність ревааскуляризації, госпіталізацію із приводу нестабільної стенокардії або серцевої недостатності (СН) та ускладнення, пов'язані з ЦД (незалежно від того, чи потрібна була госпіталізація чи ні).

Пацієнти були рандомним чином розподілені на групи для приймання раміприлу (10 мг/добу, n=4645) або плацебо (n=4652). У факторіальному дизайні учасників також рандомізували для отримання вітаміну E (n=4761) чи плацебо (n=4780).

Вихідні характеристики були добре збалансовані між групами лікування: 52% хворих мали раніше перенесений ІМ, 55% – стабільну стенокардію, 25% – нестабільну стенокардію, 43% – захворювання периферичних судин і 39% – ЦД. Про постійне припинення застосування оцінюваних препаратів повідомили 28,9% осіб у групі раміприлу і 27,3% – плацебо. Середній АТ становив 139/79 мм рт. ст. в обох групах на вихідному рівні та знизився до 136/78 мм рт. ст. при лікуванні раміприлом і 139/77 мм рт. ст. у групі плацебо наприкінці дослідження. Первинна кінцева точка (СС-смерть, ІМ або інсульт) виникала рідше на тлі терапії раміприлом.

Дослідження було зупинене на шість місяців раніше (через 4,5 роки) у зв'язку зі стійкими перевагами раміприлу в пацієнтів порівняно із плацебо. Так, раміприл знижував ризик досягнення комбінованої кінцевої точки на 22% (p=0,0004), ІМ – на 20%, інсульту – на 32%, СН – на 23%, СС-смерті – на 26%, загальної смертності – на 16%, потреби в ревааскуляризації – на 15%, нових випадків ЦД – на 34% та клінічно вираженої нефропатії – на 24%. Після поправки на зміни САТ (2,4 мм рт. ст.) і ДАТ (1,0 мм рт. ст.) раміприл все ще знижував ризик комбінованого первинного результату на 25%.

Ще переконливішими виявилися результати субдослідження MICRO-HOPE. Відомо, що ЦД є потужним фактором ризику ССЗ та ниркових захворювань. Науковці вивчали, чи може іАПФ раміприл зменшити ймовірність розвитку цих патологій у пацієнтів із ЦД.

До субдослідження увійшли 3577 осіб з ЦД із числа пацієнтів, які брали участь у дослідженні HOPE. Первинною кінцевою точкою також був ІМ, інсульт або СС-смерть. Проте основною кінцевою точкою визначали розвиток нефропатії.

У цієї підгрупи пацієнтів було виявлено високодостовірне зниження відносно ризику (ВР) досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (на 25%), зменшення ймовірності розвитку ІМ (на 22%), інсульту (на 33%) та СС-смерті (на 37%).

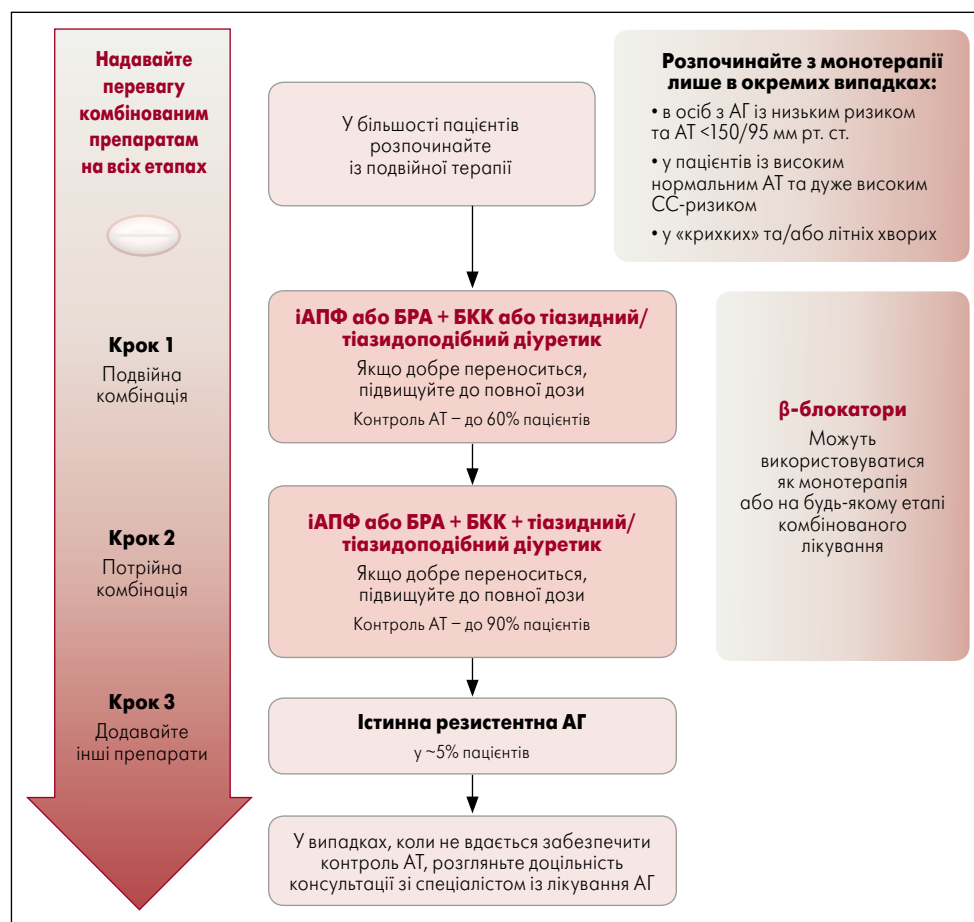


Рисунок. Стратегія лікування АГ

Примітка: Адаптовано за ESH (2023)

| Активна форма іАПФ | Індекс ліпофільності |
|--------------------|----------------------|
| Раміприлат | 0,92 |
| Периндоприлат | 0,87 |
| Еналаприлат | 0,11 |
| Каптоприл | 0,08 |
| Лізиноприл | -2,44 |

Примітка: Адаптовано за: Ф.С. Папова (2022)

Крім того, у групі раміприлу частота клінічно вираженої нефропатії знизилася на 24%.

Поза тим, що були отримані більш ніж достовірні докази, дослідження ефективності й безпеки раміприлу продовжуються і часом демонструють неочевидні переваги його застосування.

Так, у рандомізованому подвійно засліпленому плацебо контрольованому випробуванні А.А. Ahimastos et al. (2013) вивчали вплив раміприлу на тривалість ходьби (за допомогою тесту на біговій доріжці) та якість життя 212 пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій і переміжною кульгавістю (середній вік – 65,5 років). Період спостереження становив три роки. Учасників було рандомізовано на дві групи: раміприлу (n=106) та плацебо (n=106).

Серед пацієнтів, які завершили дослідження, 200 осіб дотримувалися режиму приймання ліків (100% прихильність до терапії). Абсолютно всі учасники продовжували приймати індивідуально підібрані препарати (звичайний режим лікування) протягом дослідження, без жодних змін у терапії. Використання раміприлу впродовж шести місяців не привело до суттєвих змін щодо жодного із параметрів безпеки крові.

Через шість місяців приймання раміприлу порівняно із плацебо асоціювалося зі збільшенням середнього часу ходьби без болю на 75 с (95% довірчий інтервал [ДІ] 60-89 с; $p < 0,001$) та максимального часу ходьби на 255 с (95% ДІ 215-295 с; $p < 0,001$). На додаток, раміприл покращував такі показники порівняно із плацебо ($p < 0,001$ для всіх):

- середній бал за опитувальником щодо порушень ходьби (WIQ) на 13,8 (95% ДІ 12,2-15,5);
- показник за швидкістю на 13,3 (95% ДІ 11,9-15,2);
- показник за підійманням сходами на 25,2 (95% ДІ 25,1-29,4).

Загальний середній бал за фізичним компонентом опитувальника з оцінки якості життя (SF-36) покращився на 8,2 (95% ДІ 3,6-11,4; $p = 0,02$) у групі раміприлу порівняно із плацебо.

Таким чином, серед пацієнтів із переміжною кульгавістю 24-тижневе лікування раміприлом сприяло суттєвому збільшенню часу безболісної та максимальної ходьби на біговій доріжці порівняно із плацебо. Це було пов'язано зі значним збільшенням компонента фізичного функціонування за SF-36. Крім того, раміприл порівняно із плацебо асоціювався зі зниженням САТ -3,1 мм рт. ст. (95% ДІ від -3,8 до -2,5; $p < 0,001$) та ДАТ -4,3 мм рт. ст. (95% ДІ від -5,2 до -3,4; $p < 0,001$). Кореляція раміприлу із поліпшенням часу ходьби на біговій доріжці була зіставною у пацієнтів з АТ, вищим і нижчим за 140/90 мм рт. ст.

Отже, були отримані вражаючі результати щодо переваг іАПФ раміприлу. Тож за рахунок яких механізмів відбулися ці позитивні зміни?

Автори дослідження припускають, що терапія іАПФ може опосередковано впливати на покращення функціональної здатності шляхом декількох механізмів, що включають збільшення периферичного кровотоку та адаптацію структури і функції скелетних м'язів, що, ймовірно, підвищує вироблення аденозинтрифосфату. Поліпшення кровотоку може бути викликане вазодилатацією через зниження рівня ангіотензину II, симпатичним інгібуванням та покращенням функції ендотелію через збереження брадикініну.

Інгібування АПФ може сприяти адаптивним змінам у скелетних м'язях, які покращують ефективність поглинання та утилізації кисню і метаболічних субстратів.

У пацієнтів із хронічною СН як інгібування АПФ, так і блокада рецепторів ангіотензину типу I корелювали із підвищенням здатності до фізичного навантаження та зміщенням ізоформ міозинового білка із важкого ланцюга у литкових м'язах від форми типу II до ізоформи типу I, яка є повільно аеробною і стійкою до втоми. Важливо, що короткотривале втручання не мало такого ефекту.

Інгібування АПФ також може мати прямий вплив на метаболізм глюкози у скелетних м'язах. Відомо, що інгібування АПФ посилює сигналізацію інсуліну та поглинання глюкози скелетними м'язами, що також покращує здатність ходити. Цей ефект, імовірно, опосередкований зниженням метаболізму брадикініну та подальшим впливом на оксид азоту, який збільшує доставку інсуліну та глюкози до м'язів. Окрім того, брадикінін безпосередньо стимулює інсулінозалежне та інсулінонезалежне поглинання глюкози м'язами.

Віддалені наслідки терапії раміприлом

Як відомо, інгібування АПФ знижує захворюваність і смертність у пацієнтів із СН після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). J. Wu et al. (2021) вивчали переваги раміприлу щодо тривалого виживання в осіб із ГІМ, ускладненим СН. Так, вчені взяли за основу дослідження, проведене у Великобританії в 1993 р. Пацієнти із ГІМ і клінічною СН були випадковим чином розподілені на групи для приймання раміприлу або плацебо. Тривалість терапії серед 603 хворих (із них 455 чоловічої статі, середній вік – 64,7 року) становила 12,4 і 13,4 місяця для раміприлу (n=302) та плацебо (n=301) відповідно. Дослідники оцінювали очікувану тривалість життя та його подовження (різниця в медіані часу виживання) відповідно до тривалості спостереження (діапазон – 0-29,6 року).

Станом на квітень 2019 р., подовження життя у групі раміприлу порівняно із плацебо становило 14,5 місяців (95% ДІ 13,2-15,8). Зокрема, на тлі лікування раміприлом суттєвіше збільшувалася очікувана тривалість життя у пацієнтів із ЦД, ніж без нього (різниця – 32,1 vs 5 місяців відповідно), раніше перенесеним ГІМ (20,1 vs 4,9 місяця), попередньою СН (19,5 vs 4,9 місяця), АГ (16,6 vs 8,3 місяця), стенокардією (16,2 vs 5 місяців) і віком >65 років (11,3 vs 5,7 місяця). Враховуючи потенційну зміну терапії впродовж спостереження, справжній абсолютний ефект препарату може бути недооцінений на 28%.

Таким чином, для осіб із клінічно вираженою СН після ГІМ раміприл забезпечує довгострокову виживаність і подовження життя до 14,5 місяців за середньої тривалості лікування 13 місяців.

Профіль безпеки препарату

Надважливим аспектом при виборі лікування є профіль безпеки препарату. Безпеку раміприлу вивчали у багатьох дослідженнях. Розглянемо аспекти безпеки препарату в однієї з найбільш уразливих категорій пацієнтів – дітей.

У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні III фази із відкритим порівнянням вивчали безпеку й ефективність нефропротекторної терапії раміприлом у дітей із синдромом Альпорта (Gross et al., 2020). Педіатричні пацієнти отримували раміприл протягом 3-6 років, а також було проведене шестимісячне подальше спостереження. Попередньо ліковані діти і ті, чий батьки відмовилися від рандомізації, стали відкритою контрольною групою,

дані якої порівнювали із проспективними реальними даними, отриманими від нелікованих дітей. Первинними кінцевими точками були безпека (побічні реакції) та ефективність (час до прогресування ниркової недостатності). З 66 олігосимптомних дітей 22 були рандомізовані, а 44 приєдналися до відкритого порівняння.

Результати продемонстрували, що терапія раміприлом не асоціювалася із жодними проблемами з безпекою (загалом 216,4 пацієнто-років на раміприлі; співвідношення частоти небажаних явищ 1,00; 95% ДІ 0,66-1,53). Крім того, лікування раміприлом виявилось ефективним: у рандомізованій групі препарат знижував ризик прогресування захворювання майже вдвічі (BR – 0,51 [0,12-2,20]), гальмував розвиток альбумінурії та швидкість зниження клубочкової фільтрації (ШКФ). У скоригованому аналізі ознаки ефективності були підтверджені проспективними даними учасників, які отримували відкриту терапію, порівняно із нелікованими дітьми, у котрих раміприл зменшував прогресування майже наполовину (0,53 [0,22-1,29]). Таким чином, дослідження демонструє безпеку раннього початку лікування раміприлом і можливість сповільнення розвитку ниркової недостатності на багато років, підкреслюючи цінність превентивної терапії.

Користь БКК амлодипіну

У контексті переваг БКК амлодипіну спершу розглянемо, знову ж таки, дані фундаментальних досліджень. Багатьом клініцистам добре відомі результати одного із ключових випробувань ASCOT (2006), відповідно до яких лікування комбінацією амлодипіну з іАПФ істотно знижувало ризик загальної смерті (11%), нефатального ІМ (13%), інсульту (23%), частоту СС-смерті (24%) та ЦД (30%) порівняно із поєднанням атенололу з бендрофлуметазидом. Цей проєкт мав революційний вплив, тому наразі наявні безліч публікацій, аналізів та оглядів про нього у вільному доступі.

J.G. Wang et al. (2023) виконали огляд літератури, в якому зосередилися, зокрема, на ролі амлодипіну в профілактиці інсульту. Так, у багатьох знакових дослідженнях було продемонстровано користь амлодипіну для запобігання розвитку інсульту. Наприклад, за даними дев'яти випробувань, амлодипін зменшував імовірність виникнення інсульту порівняно із плацебо (на 40%), іАПФ (на 18%), БРА (на 16%) та діуретиками або β-блокаторами (на 14%). У дослідженні ASCOT лікування амлодипіном знижувало BR інсульту на 23% порівняно із групою атенололу. Амлодипін також продемонстрував кращій захист від інсульту (16%) та ІМ (17%), ніж БРА. Згідно із результатами метааналізу S.S. Iyengar et al. (2021), який включав 13 досліджень і понад 50 тис. пацієнтів, амлодипін знижував частоту ІМ (13%) порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами.

Для пояснення переваг БКК, зокрема амлодипіну, щодо профілактики інсульту було запропоновано кілька механізмів:

1. Амлодипін має довшу тривалість дії, ніж майже всі інші антигіпертензивні ліки.
2. Товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії тісно корелює із СС-подіями. БКК, такі як амлодипін, можуть зменшувати її прогресування ефективніше, ніж діуретики, β-блокатори або іАПФ, що сприяє кращому захисту від інсульту.

3. БКК здатні зменшувати міжіндивідуальну варіабельність АТ. За даними метааналізу, БКК і непетльові діуретики зменшували міжіндивідуальну варіабельність АТ, тоді як іАПФ і БРА мали незначний ефект, а β-блокатори підвищували цей показник. БКК порівняно із плацебо зменшували міжіндивідуальну

варіабельність АТ суттєвіше, ніж усі інші класи препаратів (Webb et al., 2010).

У цьому ж огляді дослідники вивчали переваги приймання амлодипіну в певних групах пацієнтів.

Пацієнти зі стенокардією

Близько 47% ризику розвитку ІХС пов'язано з АГ. Європейське товариство кардіологів (ESC) та Американська асоціація серця (AHA) рекомендують БКК окремо або в комбінації з β-блокатором як препарати першої лінії при лікуванні стабільної ІХС. У проспективному подвійному сліпому дослідженні V. Jorgensen et al. (2000) було показано, що використання амлодипіну знижує частоту повторної черезшкірної транслумінальної коронарної ангіопластики та клінічних ускладнень при застосуванні за два тижні до ангіопластики і протягом чотирьох місяців після неї. У відкритому рандомізованому випробуванні за участю пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу терапія амлодипіном сприяла більш значущому зниженню товщини комплексу інтима-медіа порівняно із БРА. Це свідчить про те, що амлодипін має інгібувальний вплив на ранній атеросклеротичний процес (Ikeda et al., 2009).

Крім того, у проспективному рандомізованому дослідженні V. Pitt et al. (2000) амлодипін асоціювався з меншою кількістю госпіталізацій із приводу нестабільної стенокардії (на 33%) та коронарної реваскуляризації (на 43%), незалежно від застосування β-блокаторів, нітратів або ліпідознижувальної терапії. Цікаво, що у випробуванні ASCOT повідомлялося, що амлодипін діє синергічно з аторвастатином у запобіганні коронарним наслідкам. Були й інші дані про синергізм між цими двома препаратами. Таким чином, амлодипін може бути обґрунтованим вибором для запобігання прогресуванню атеросклеротичного захворювання судин.

Пацієнти із ЦД

У настанові Американської діабетичної асоціації (ADA, 2023) БКК рекомендовані як терапія першої лінії для пацієнтів із ЦД без альбумінурії та ІХС. Також зазначено, що за відсутності альбумінурії іАПФ та БРА не забезпечують кращого СС-захисту порівняно із БКК та діуретиками. Важливо зауважити, що β-блокатори і діуретики погіршують інсулінорезистентність і метаболізм ліпопротеїнів, тоді як іАПФ, БКК і α-блокатори є нейтральними. Аналіз бази даних показав, що варіабельність ранкового домашнього АТ була нижчою в осіб із ЦД 2-го типу, які отримували БКК, ніж на тлі БРА та/або іАПФ. Лікування БКК достовірно корелювало зі зниженням варіабельності АТ незалежно від інших потенційних кофакторів (Ushigome et al., 2013).

Систематичний огляд і метааналіз продемонстрували, що ризик інсульту в пацієнтів із ЦД, які отримували амлодипін, знижувався порівняно з іншими методами лікування, як-то діуретики, β-/α-блокатори, іАПФ або БРА (Jeffers et al., 2015). Ретроспективний аналіз показав, що у хворих на ЦД, які недостатньо реагували на амлодипін у дозі 5 мг, підвищення титрування амлодипіну до 10 мг/добу сприяло клінічно значущому і статистично достовірному зниженню САТ і ДАТ (Jeffers et al., 2014).

Пацієнти із ХХН

Зниження АТ є ефективною стратегією профілактики СС-подій в осіб із помірно зниженою розрахунковою ШКФ. Довготривале спостереження у дослідженні ALLHAT показало, що пацієнти із порушенням функції

Початок на стор. 36

нирок, які отримували амлодипін, зберігали вищі середні рівні ШКФ порівняно з хлорталідом на 4-му році лікування. У ретроспективному аналізі учасників ASCOT і ALLHAT варіабельність САТ була стабільно нижчою у групі амлодипіну порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (хлорталідом чи лізиноприлом), незалежно від ШКФ.

На додаток, у дослідженні U. Jadhav et al. (2021) на тлі терапії амлодипіном було продемонстровано захист нирок, подібний до інших БКК, та вищу ефективність щодо зниження АТ при менших дозах. Амлодипін також рекомендований для зниження

АТ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні хворі на гемодіалізі, рандомізовані для приймання 10 мг амлодипіну, мали значно меншу ймовірність вторинної комбінованої кінцевої точки, що включала, СС-події, потребу в коронарній ангіопластиці або аортокоронарному шунтуванні, ішемічний інсульт, захворювання периферичних судин і смерті, ніж ті, хто отримував плацебо (Terpe et al., 2008).

Пацієнти з АГ

Варто згадати ще одну ґрунтовну роботу S.-A. Lee et al. (2013), які порівнювали вплив БКК амлодипіну на СС-наслідки з антигіпертензивними препаратами інших

груп у пацієнтів з АГ. Автори метааналізу, що включав сім довготривалих досліджень, отримали такі результати:

1. Ризик ІМ значно знижувався при застосуванні амлодипіну порівняно із терапевтичною схемою, що не містила БКК: відношення шансів (ВШ) – 0,91 (95% ДІ 0,84-0,99; p=0,03).
 2. Ймовірність розвитку інсульту також значно зменшилася (ВШ – 0,84; 95% ДІ 0,79-0,90; p<0,00001).
 3. Лікування на основі амлодипіну асоціювалося зі зниженням ризику загальних СС-подій на 10% (ВР – 0,90; 95% ДІ 0,82-0,99; p=0,02) і смертності із будь-яких причин (ВР – 0,95; 95% ДІ 0,91-0,99; p=0,01).
- Отже, амлодипін знижує ризик загальних СС-подій, а також смертність від усіх

причин порівняно зі схемами лікування без застосування БКК, що вказує на його користь для пацієнтів із високим СС-ризиком.

Застосування фіксованих комбінацій раміприлу й амлодипіну: переваги за даними досліджень

Обговоривши переваги застосування одних із флагманів антигіпертензивного лікування, розглянемо ефективність і безпеку фіксованих комбінацій раміприлу та амлодипіну. Так, користь комбінації раміприлу й амлодипіну було продемонстровано у численних дослідженнях, серед яких:

1. *RAMONA* (2016), в якому було достовірно доведено, що фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну виявилася високо-ефективною, добре переносилася і мала додаткові сприятливі метаболічні ефекти у пацієнтів з АГ, ЦД та високим СС-ризиком, які не досягали цільового АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії багатьма класами препаратів.

2. *ATAR* (2008), яке включало 222 пацієнти з АГ 1-2-го ступеня, що отримували раміприл/амлодипін у дозі 2,5/2,5 мг або амлодипін у дозі 2,5 мг із подальшим підвищенням до 5/5 та 10/10 мг (комбінація) й 5 та 10 мг (монотерапія). Середні показники зниження САТ і ДАТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були достовірно вищими у групі комбінованого лікування, ніж за монотерапії (-20,76±1,25 vs -15,80±1,18 мм рт. ст. та -11,71±0,78 vs -8,61±0,74 мм рт. ст. відповідно; обидва p=0,004).

На підтвердження цих даних минулого року було проведене ретроспективне обсерваційне дослідження, присвячене довгостроковому впливу комбінації раміприлу й амлодипіну та вільних еквівалентних доз (ВЕД) на серйозні СС-події (МАСЕ) в осіб з АГ (Gabor et al., 2024). Після аналізу бази даних Угорського національного фонду медичного страхування у дослідження були включені пацієнти віком ≥18 років з АГ, які отримували раміприл + амлодипін в одній таблетці (n=104 882) або в комбінації ВЕД (n=68 324) – 5/5, 5/10, 10/5 і 10/10 мг – за період із 2012 по 2018 рр. Подальше спостереження тривало до 60 місяців.

Первинною кінцевою точкою була персистенція препарату, вторинною – МАСЕ. Частота неперсистенції препарату була достовірно нижчою при застосуванні фіксованої комбінації раміприл + амлодипін у дозі 5/5 мг, ніж ВЕД, із 1-го по 24-й місяць (p<0,001) і протягом усього періоду спостереження в інших комбінаціях. Показник МАСЕ був значно нижчим при застосуванні всіх доз раміприлу й амлодипіну в фіксованих комбінаціях порівняно із ВЕД. Не було виявлено впливу віку та статі на обидві кінцеві точки.

Отже, результати дослідження додатково підтверджують позитивний вплив застосування фіксованих комбінацій раміприлу й амлодипіну на 60-місячну персистенцію та МАСЕ при АГ.

Одним із представників фіксованих комбінацій раміприлу й амлодипіну є **Хартил® АМ**. Препарат представлений у різних дозах обох діючих речовин, що дозволяє обрати оптимальний режим лікування та коригувати його у разі потреби. Потужна доказова база, ефективність та зручність застосування робить **Хартил® АМ** одним із провідних препаратів вибору в пацієнтів з АГ, зокрема за наявності супутньої патології, як-то ЦД, ураження нирок тощо.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



Хартил®. Склад: діюча речовина: раміприл; 1 таблетка містить раміприлу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ С09А А05. Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань. Лікування захворювання нирок. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда. Спосіб застосування та дози. Препарат для перорального застосування. Препарат Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди. Таблетки Хартил® слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не можна розжовувати або подрібнювати. Для забезпечення належного введення таблетки можна розділити на рівні дози вздовж ділильної риски. Титування дози та підтримуюча доза. Дозу можна подвоювати кожні 2–4 тижні до досягнення цільового рівня артеріального тиску; максимальна доза препарату Хартил® становить 10 мг на добу. Препарат рекомендується приймати 1 раз на добу. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювального ферменту). Одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном. Значний двосторонній стеноз нижкових артерій або стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки. Вагітність та планування вагітності та інші. Побічні реакції. Профіль безпеки препарату Хартил® містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпертензією. До серйозних побічних реакцій належать ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції печінки або нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз та інші*. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.
* Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Хартил® - АМ. Склад: діючі речовини: раміприл; амлодипін. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09ВВ07. Показання. Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначають одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. Спосіб застосування та дози. Хартил®-АМ показаний пацієнтам, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремо призначуваними монокомпонентними препаратами в тих же дозах, які рекомендовані для фіксованої комбінації. Хартил®-АМ слід приймати щодня 1 раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Не слід розжовувати або подрібнювати капсулу. Добову дозу можна підвищити до максимальної – 10 мг/10 мг (1 капсула Хартил®-АМ 10 мг/10 мг 1 раз на добу). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридинів, інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент) або до будь-якої допоміжної речовини; одночасне застосування препарату з препаратами, що містять аліскірен, одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; виражений двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки; артеріальна гіпертензія або гемодинамічно нестабільні стани; застосування протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти; звуження вихідного відділу лівого шлуночка; гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда та інші*. Побічні реакції. Підвищення рівня калію в крові. Головний біль, запаморочення. Артеріальна гіпертензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, синкопе.
Непродуктивний подразнювальний кашель, бронхіт, синусит, задишка та інші**. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. № UA/13635/01/01, № UA/13636/01/01, № UA/13634/01/02, № UA/13634/01/03.
** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, та розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38





Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал



Адаптол®

темгіколурил

Відбій тривоги!

45 років застосування –
безпека, перевірена часом



- ✓ 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. Психохалюкатики 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. Кардіалгії різного генезу (не пов'язані з ішемічною хворобою серця). У складі комплексної терапії нікотинної залежності як засіб, що зменшує потяг до куріння. Протипоказання. 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 1–1,5 оС) прийом препарату припинити не потрібно. Артеріальний тиск та температура тіла нормалізуються після закінчення курсу лікування. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Діюча речовина лікарського засобу Адаптол® - темгіколурил за хімічною структурою є близькою до природних метаболітів організму – його молекула складається із двох метильованих фрагментів сечовини, що входять до складу біциклічної структури. Адаптол® має помірну транквілізуючу (анксіолітичну) активність, знімає або послаблює почуття неспокою, 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 структур, які входять до лімбіко-ретикулярного комплексу, зокрема на емоційні зони гіпоталамуса, а також впливає на всі 4 основні нейромедіаторні системи – ГАМК, холін, серотонін – та адренергічну, що сприяє їх збалансованості та інтеграції, але не надає периферичної адренергічної дії. Препарат має нормастенічні властивості. Адаптол® полегшує нікотинову абстиненцію. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Олайнфарм»/ JSC «Olainfarm». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Вулиця Рупніцу 5, Олайне, LV-2114, Латвія/ 5 Rупnicu street, Olaine, 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, симпозіумів 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 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