

Настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та ведення кардіоваскулярних захворювань під час пандемії COVID-19: епідеміологія, патофізіологія, артеріальна гіпертензія



Епідеміологія

Вплив супутніх серцево-судинних захворювань на наслідки інфекції COVID-19

Основні положення:

- супутні серцево-судинні захворювання (ССЗ) поширені в пацієнтів з інфекцією COVID-19;
- наявність ССЗ пов'язана зі зростанням випадків смерті від COVID-19;
- фактори ризику розвитку ССЗ і COVID-19 корелюють із віком.

Станом на 10 березня 2020 р. у світі від інфекції COVID-19 померло 4296 осіб. Через місяць (до 10 квітня) в 1,6 млн осіб виявили позитивні результати тесту, понад 100 тис. інфікованих померли [1]. Загальний показник летальності від COVID-19 суттєво специфічний для конкретної країни та залежить від фази епідемії, тестування, реєстрації, демографії, здатності до медичного обслуговування та рішень уряду [2]. Крім того, спостерігаються схожі показники інфікування COVID-19 як серед чоловіків, так і серед жінок; проте випадки смерті серед чоловіків трапляються частіше [3]. На офіційному сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) публікуються щоденні звіти щодо поширення пандемії COVID-19; після початку пандемії в м. Ухань (Китай) епіцентром епідемії стала Європа.

У великому китайському дослідженні було проаналізовано 72 314 історій хвороб пацієнтів, де 44 672 (61,8%) – підтверджені випадки, 16 186 (22,4%) – підозра на захворювання, 889 (1,2%) – із безсимптомним перебігом [3]. Серед підтверджених випадків COVID-19 у 12,8% пацієнтів спостерігали гіпертензію, у 5,3% – діабет і в 4,2% – ССЗ [3]. Слід зазначити, що ці показники є нижчими, ніж поширеність факторів ризику ССЗ у типовій китайській популяції, але вони не є стандартизованими за віком, а в 53% випадків були відсутні дані про супутні захворювання [4]. У початковому ретроспективному аналізі даних 138 пацієнтів (м. Ухань) приблизно в 50% інфікованих спостерігалось одне чи більше супутніх захворювань [5]. Серед пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 ця частка досягала 72% [5]. Залишаються неясними причинно-наслідкові зв'язки між діабетом, гіпертензією, ССЗ і віком [6]. Важливо, що пацієнти, в яких розвивається тяжка форма захворювання, є найуразливішими внаслідок наявності коморбідної патології, в т. ч. ССЗ.

Verity та співавт. [6] підрахували, що коефіцієнт летальних випадків у Китаї (скорегований на демографію) становив 1,38%, однак оцінка летальності значно залежить від стратегії тестування нетяжких випадків, адже багато з них залишаються неперевіреними. Випадки летальності є найвищими в старших вікових групах: їхній коефіцієнт дорівнював 0,32 у хворих віком <60 років порівняно з 6,4% у пацієнтів віком >60 років [6]. В Італії летальність становила від 0% у хворих віком <30 років до 3,5% у пацієнтів віком 60-69 років і 20% в інфікованих віком >80 років [7]. Це підкреслює той факт, що вік є важливим фактором ризику тяжкого перебігу інфекції COVID-19. Супутні ССЗ також пов'язані з вищим ризиком тяжкого перебігу COVID-19. У ретроспективному когортному дослідженні 72 314 випадків (Китай) [8] у пацієнтів із супутніми ССЗ ризик летального випадку в 5 разів більший (10,5%), проте без поправки на вік. Багатонаціональний когортний аналіз дасть можливість кращого розуміння поширеності та ризику виникнення супутніх ССЗ при інфікуванні COVID-19. Існує декілька потенційних механізмів, які пояснюють те, чому перебіг захворювання є тяжчим у пацієнтів з основними факторами ризику ССЗ і власне ССЗ [9].

Серцево-судинні прояви та клінічний перебіг інфекції COVID-19

Основні положення:

- тяжкий перебіг інфекції COVID-19, асоційованої з ушкодженням міокарда та серцевою аритмією;
- рекомендується моніторинг кардіотоксичності протівірусних засобів.

Попередні спалахи коронавірусів, як-от тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS), були пов'язані з достовірним обтяженням серцево-судинною коморбідністю й ускладненнями [9, 10]. Поширеними серцевими ускладненнями при SARS були гіпотензія, міокардит, аритмія та раптова серцева смерть [11, 12]. Діагностичні обстеження під час інфекції на SARS показали електрокардіографічні зміни, субклінічну діастолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) і підвищення рівня тропоніну. MERS асоціювався з міокардитом і серцевою недостатністю (СН) [11].

Імовірно, COVID-19 чинить вплив спільно із серцевими проявами захворювання. При аутопсії пацієнтів з інфекцією COVID-19 виявлено інтерстиційну інфільтрацію міокарда мононуклеарними клітинами запалення [13]. Інфікування COVID-19 асоційовані з підвищенням рівня серцевих біомаркерів унаслідок ушкодження міокарда [13-15]; ушкодження міокарда та підвищений рівень біомаркерів, своєю чергою, пов'язані з міокардитом та ішемією, спричиненою інфекцією [16]. У дослідженні Shi та співавт. [15] за участю 416 пацієнтів, серед яких зафіксовано 57 летальних випадків, ушкодження міокарда було спільною ознакою для них (19,7%). У 10,6% померлих спостерігали ішемічну хворобу серця (ІХС), у 4,1% – СН, у 5,3% – цереброваскулярні захворювання [15]. У застосованих статистичних моделях із багатьма незалежними змінними показник ушкодження міокарда виявився достовірним і незалежно асоційованим зі смертністю (ризик смертності: 4,26) [15]. У дослідженні Guo та співавт. [14] підвищений рівень тропоніну Т (унаслідок ушкодження міокарда) був пов'язаний із достовірно більшою смертністю. Такі показники спостерігалися в пацієнтів здебільшого чоловічої статі, старшого віку та з більшою кількістю супутніх захворювань, як-от гіпертензія, ІХС [14]. Тяжкі форми COVID-19 також потенційно можуть бути пов'язані з серцевою аритмією (хоча би частково) через асоційований з інфекцією міокардит [5].

Нарівні з гострими ускладненнями інфекція COVID-19 також може бути пов'язана з підвищеним довгостроковим серцево-судинним ризиком. Відомо, що в пацієнтів із пневмонією можуть тривалий період зберігатися гіперкоагуляція й активне системне запалення [2, 9]. Крім того, наступні дослідження епідемії SARS показали, що у хворих з анамнезом коронавірусної інфекції часто спостерігалися гіперліпідемія, порушення діяльності серцево-судинної системи чи порушення метаболізму глюкози [9-11]. Однак у разі SARS призначалася пульс-терапія метилпреднізолоном, що може бути поясненням тривалого порушення метаболізму ліпідів, а не наслідком самої інфекції [13]. Наразі невідомі віддалені наслідки інфекції COVID-19, однак вищезгадані зміни, що спостерігаються при SARS-коронавірусній інфекції, виправдовують необхідність спостереження за пацієнтами з інфекцією COVID-19.

Патофізіологія: механізм захворювання у зв'язку із серцево-судинною системою

Основні положення:

- патобіологія коронавірусної інфекції включає зв'язування SARS-CoV-2 з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) для безпосереднього входження в клітини;

- АПФ, який виявляється в легенях, серці та судинах, є ключовим представником ренін-ангіотензинової системи (РАС), важливої в патофізіології ССЗ;
- ССЗ, асоційовані з COVID-19, пов'язані з порушеннями регуляції системи РАС/АПФ унаслідок інфекції SARS-CoV-2 та супутніх захворювань, як-от артеріальна гіпертензія;
- ССЗ можуть бути як первинним явищем при інфекції COVID-19, так і вторинним щодо гострого ураження легень, яке зумовлює збільшення серцевого навантаження, що є потенційно небезпечним для пацієнтів із попередньо наявною СН;
- синдром вивільнення цитокінів, який виникає внаслідок дисбалансу активації Т-клітин із дисрегульованим вивільненням інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-17 та інших цитокінів, може сприяти ССЗ при COVID-19. Тестується таргетне лікування, спрямоване на ІЛ-6;
- активація імунної системи разом зі змінами імуні-метаболізму може спричинити нестабільність атеросклеротичної бляшки, що спричинить розвиток гострих коронарних явищ.

COVID-19 зумовлений новим бетакоронавірусом, який ВООЗ офіційно було названо SARS-CoV-2. Коронавіруси – це оболонкові одноланцюгові РНК-віруси з поверхневими виростами, котрі відповідають поверхневим шиповим білкам [17]. Природним резервуаром SARS-CoV-2 є хризантемний кажан [18], але проміжний хазяїн залишається незрозумілим. SARS-CoV-2 є високовірulentним вірусом; його пропускна здатність передачі вища, ніж у попереднього вірусу SARS (спалах у 2003 р.), із високою розповсюдженістю в інфікованих особах (до мільярда РНК-копій/мл мокротиння) та тривалою стабільністю на забруднених поверхнях [19]. SARS-CoV-2 стійкіший на поверхні пластику та нержавійної сталі, ніж на міді та картоні; життєздатний вірус був виявлений протягом 72 год після нанесення на ці поверхні [19]. Хоча інвазійна здатність SARS-CoV-2 більша, ніж у вірусів грипу чи коронавірусу SARS, для точної оцінки потрібно мати більше даних [20]. Інфікування відбувається здебільшого краплинним шляхом, а також через прямий і непрямий контакт (збудники вірусу можуть перебувати в повітрі). Інкубаційний період становить 2-14 днів (переважно 3-7 днів) [21]. Передається під час латентного періоду. SARS-CoV-2 можна виявити за 1-2 дні до початку проявів симптомів із боку верхніх дихальних шляхів. З'ясовано, що легкі випадки мають раннє очищення від вірусу; 90% пацієнтів неодноразово при тестуванні виявляли негативні реакції методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР-тест) до 10 днів після початку захворювання. Усі тяжкі випадки супроводжувалися позитивними тестами на 10-й день від початку захворювання чи після нього [22]. Середня тривалість виділення вірусу в пацієнтів, які вижили, становила 20 днів (міжквартильний розмах: 17-24 дні) [23]. Найдовша тривалість виділення вірусу – 37 днів [23].

SARS-CoV-2 потрапляє до клітини-мішені за допомогою приєднання до рецептора АПФ [24, 25]. АПФ є багатфункціональним білком; його основна фізіологічна роль – ферментативна конверсія ангіотензину I в ангіотензин II¹⁻⁹, які є захисними серцево-судинними пептидами [26]. Проте в контексті COVID-19 АПФ також залучений у SARS-інфекції через функцію як рецептора коронавірусу [27]. Зв'язування шипового білка SARS-CoV-2 з АПФ полегшує потрапляння вірусу до клітин альвеолярного епітелію легень, де він добре виявляється, через процеси, пов'язані з трансмембранним білком серином-2

Продовження на стор. 12.

Настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та ведення кардіоваскулярних захворювань під час пандемії COVID-19: епідеміологія, патофізіологія, артеріальна гіпертензія

Продовження. Початок на стор. 11.

(TMPRSS2), що асоціюється з клітинною поверхнею [28]. У межах цитоплазми клітини-мішені РНК вірусного геному вивільняється та реплікується, що призводить до утворення нової вірусної РНК, яка переробляється у віріонівмісні везикули, що зливаються з клітинною мембраною для вивільнення вірусу. SARS-CoV-2 поширюється переважно респіраторним шляхом за допомогою крапель, секретів з органів дихання та прямим контактом. Порушення роботи РАС/АПФ зумовлене інфекцією SARS-CoV-2, котра відіграє патогенну роль у тяжкому ураженні легень і дихальній недостатності при COVID-19 [29]. Окрім легень, АПФ поширений у міокарді, судинах і шлунково-кишковому тракті [30, 31].

COVID-19 – це передусім респіраторне захворювання, але в багатьох пацієнтів також спостерігаються ССЗ, у т. ч. гіпертензія, гостре ушкодження міокарда та міокардит [10, 32]. ССЗ можуть бути вторинними щодо захворювань легень, оскільки саме гостре ураження легень спричиняє збільшення навантаження на серце та може бути критичним, особливо в пацієнтів із раніше наявною СН. ССЗ водночас можуть бути первинним явищем, зважаючи на важливу патофізіологічну роль РАС/АПФ у серцево-судинній системі та той факт, що АПФ виявляється в серці людини, клітинах судин і перичитах [33].

Взаємозв'язок між гіпертензією, ангіотензинперетворювальним ферментом-2 та COVID-19

Наявність в анамнезі артеріальної гіпертензії в пацієнтів із COVID-19 асоціювалася з тяжким перебігом інфекції на відміну від тих хворих, у яких гіпертензія була відсутня [23, 24]. Також це може бути справедливим у разі гострого респіраторного дистрес-синдрому та смерті. Ці попередньо проведені дослідження не є стандартизованими щодо віку пацієнтів; його вплив іще потрібно дослідити. Механізми, що є джерелом потенційних зв'язків між гіпертензією та COVID-19, невідомі. Зважаючи на важливу роль РАС/АПФ у патофізіології гіпертензії, порушення регуляції системи може мати важливе значення. Було зроблено припущення, що лікування гіпертензії інгібіторами РАС може мати вплив на зв'язування SARS-CoV-2 з АПФ, спричиняючи захворювання [35]. Такі висновки ґрунтуються на деяких результатах експериментальних досліджень, де показано, що інгібітори РАС зумовлюють компенсаторне підвищення рівня тканинного АПФ [36] і що інгібітори АПФ (ІАПФ) можуть чинити негативний вплив на пацієнтів, які піддаються впливу SARS-CoV-2 [37]. Однак важливо підкреслити: немає чітких доказів того, що використання ІАПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) спричиняє підвищення регуляції АПФ у тканинах людини. Отримані результати дослідження зразків крові свідчать про відсутність зв'язку між циркулюючими рівнями АПФ і використанням антагоністів РАС [38]. Також в експериментальних моделях показано, що БРА можуть мати потенційно захисний вплив [39, 40]. Дотепер не існує клінічних доказів, які підтверджували би несприятливий або сприятливий вплив інгібіторів РАС щодо пацієнтів із COVID-19; відповідно до рекомендацій головних товариств із кардіології пацієнти, котрі приймають ІАПФ або БРА, не повинні припиняти лікування [38, 41].

Гіпертензія

Основні положення:

- зв'язок між гіпертензією та ризиком тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19 може бути недостовірним через відсутність корегування показників з огляду на вік. На сьогодні відсутні докази, котрі свідчать про те, що гіпертензія безпосередньо є незалежним фактором ризику тяжких ускладнень або смерті від інфекції COVID-19;

- незважаючи на велику кількість припущень, наразі відсутні докази, котрі свідчили би про те, що попереднє лікування ІАПФ або БРА збільшує ризик інфікування SARS-CoV-2 чи ризик розвитку тяжких ускладнень COVID-19;
- лікування гіпертензії має відповідати наявним рекомендаціям з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH). Відсутня необхідність змін до цих рекомендацій щодо лікування гіпертензії під час пандемії COVID-19;
- самоізолюваним пацієнтам із лікованою гіпертензією не потрібно відвідувати лікарню для звичайних планових оглядів під час пандемії. За потреби хворі можуть періодично використовувати домашній моніторинг артеріального тиску (АТ) за допомогою відеоконференції чи консультації з лікарем телефоном;
- у пацієнтів із гіпертензією може бути підвищений ризик виникнення серцевих аритмій унаслідок хвороб серця чи може спостерігатися висока частота наявності гіпокаліємії в пацієнтів із тяжким перебігом інфекції COVID-19;
- можливо, антигіпертензивну терапію доведеться тимчасово відмінити стосовно пацієнтів, які різко захворіли та перебувають у лікарні, в яких відзначено вторинний розвиток гіпотензії чи гостре ушкодження нирок унаслідок тяжкого перебігу інфекції COVID-19;
- серед пацієнтів, які раніше отримували лікування щодо гіпертензії та котрі потребують інвазивної штучної вентиляції легень, парентеральне введення антигіпертензивних лікарських засобів показане лише тим, у кого розвивається стійка тяжка гіпертензія.

Гіпертензія та COVID-19

У первинних повідомленнях із Китаю зазначалося, що гіпертензія є одним із найпоширеніших супутніх захворювань (20-30% випадків), пов'язаних із потребою в штучній вентиляції легень унаслідок тяжких респіраторних ускладнень інфекції COVID-19 [5, 46, 61, 82, 161].

У цих звітах не враховано поправки на вік пацієнтів, що важливо, оскільки гіпертензія дуже часто трапляється в людей похилого віку (≈50% осіб віком >60 років є гіпертоніками). Похилий вік є найважливішим фактором ризику тяжких ускладнень і смерті внаслідок COVID-19, тому висока частота гіпертензії очікується саме в пацієнтів похилого віку з тяжкою формою COVID-19. Дійсно, вищої, ніж повідомлялося, частоти наявності гіпертензії можна було б очікувати в пацієнтів старших вікових груп, інфікованих COVID-19.

Антигіпертензивне лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту чи блокаторами рецепторів ангіотензину

Блокада РАС за допомогою ІАПФ або БРА є основою антигіпертензивної терапії в чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) із лікування артеріальної гіпертензії [162]. Рекомендовано лікування гіпертензії для більшості пацієнтів комбінаціями ІАПФ або БРА з блокаторами кальцієвих каналів або тіазидними/тіазидоподібними сечогінними засобами [162].

Існує занепокоєння стосовно того, що лікування ІАПФ або БРА може збільшити ризик інфікування чи спричинити тяжкі наслідки при зараженні COVID-19 [10, 34, 163]. Причиною такої думки є гіпотеза, котра ґрунтується на спостереженні, що COVID-19 проникає до клітини, зв'язуючись із ферментом АПФ, який широко розповсюджений та експресується на поверхні альвеолоцитів у легенях [28, 30, 164]. У деяких дослідженнях на тваринах ІАПФ або БРА показали підвищення рівня АПФ (переважно в тканинах серця) [36, 165, 166].

Не проведено досліджень, які демонстрували б, що лікарські засоби, котрі блокують РАС, підвищують рівень АПФ у тканинах людини; також немає досліджень на тваринах або людях, які довели б, що ці лікарські засоби

збільшують рівень АПФ у легенях або що рівень експресії АПФ у легенях є визначальним чинником у швидкості передачі інфекції COVID-19.

Окрім того, не існує досліджень за участю пацієнтів, які демонстрували би незалежний зв'язок між використанням блокаторів РАС і розвитком тяжких ускладнень інфекції COVID-19 після поправки на вік та інші супутні захворювання.

Результати досліджень на тваринах із вірусом грипу чи коронавірусами дають можливість вважати, що АПФ є важливим чинником захисту легень від їх тяжкого ушкодження й що лікарські засоби, котрі блокують РАС, також захищають від тяжкого ушкодження легень унаслідок дії цих вірусів [167-169]. Заплановано та вже розпочато клінічні дослідження лікарських засобів (інгібіторів РАС і рекомбінантного АПФ) для запобігання респіраторній декомпенсації в пацієнтів, інфікованих COVID-19 [170, 171].

Наразі відсутні докази, які припускали б, що ІАПФ або БРА слід відмінити через наявність COVID-19. Лікування діагностованої гіпертензії необхідно продовжувати, дотримуючись чинних рекомендацій ESC/ESH [172].

Дистанційне управління гіпертензією в ізолюваного вдома пацієнта

Більшість пацієнтів із гіпертензією потребують нечастого відвідування клініки; багато хворих із лікованою гіпертензією перебуватимуть у самоізоляції, щоби знизити ризик інфікування COVID-19, і не зможуть узяти участь у звичайному плановому клінічному огляді. За можливості пацієнти повинні контролювати свій рівень АТ, використовуючи перевірений домашній тонометр [162]. За допомогою відеоконференції чи консультації телефоном із пацієнтами (за потреби) можна відтермінувати невідкладний огляд лікаря до можливості звичайного відвідування клініки.

Гіпертензія та госпіталізований пацієнт з інфекцією COVID-19

Більшість госпіталізованих пацієнтів мають тяжкий перебіг інфекції та потребують респіраторної підтримки. Це особи переважно старшого віку із супутніми захворюваннями, як-от гіпертензія, діабет і хронічна хвороба нирок. За тяжкого перебігу захворювання в таких хворих може розвинути поліорганна недостатність.

Пацієнти з гіпертензією можуть мати гіпертрофію ЛШ або хвороби серця, а також перебувати в групі підвищеного ризику розвитку аритмії, особливо в стані гіпоксії [173]. Рівень калію в плазмі крові слід контролювати, оскільки аритмія може бути спричинена нерідким явищем низького рівня калію в плазмі чи гіпокаліємією, що вперше було відзначено при SARS-коронавірусній інфекції [174]. Ранні повідомлення свідчать, що електролітний дисбаланс присутній також у госпіталізованих пацієнтів, інфікованих COVID-19 [175]. Припускають, що втрата калію може посилюватися внаслідок сечогінної терапії.

У пацієнтів із гострим тяжким перебігом хвороби може розвиватися гіпотензія чи гостре ушкодження нирок. У такому випадку існує ймовірність припинення антигіпертензивної терапії. Парентеральні антигіпертензивні лікарські засоби рідко потрібні хворим із гіпертензією, котрі підлягають штучній вентиляції легень і мають стійке та значне підвищення АТ після відміни їх звичайного лікування (наприклад, гіпертензія 2 ступеня, АТ >160/100 мм рт. ст.); мета застосування їх у гострих випадках полягає в підтримці АТ нижче цих рівнів, а не для досягнення оптимального контролю АТ.

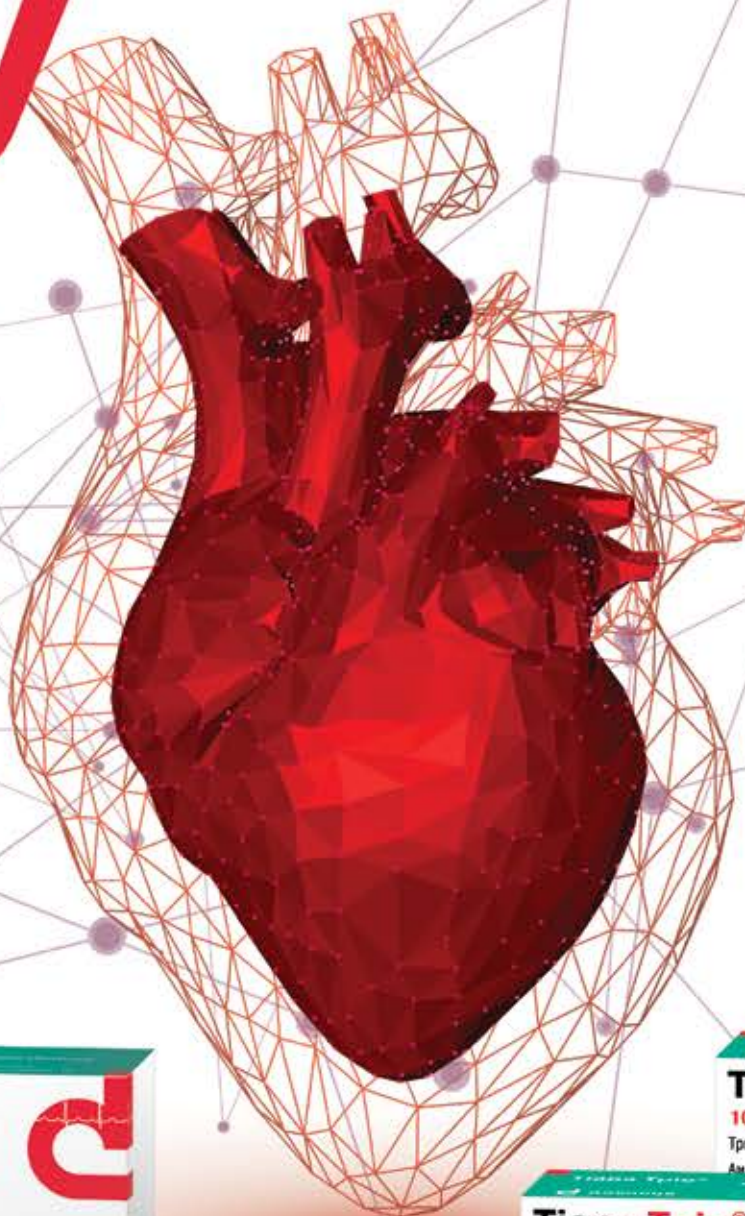
Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. The European Society of Cardiology. 2020.

Переклала з англ. **Марія Ільницька**

ОБЕРІТЬ ТІАРУ

ДАРНИЦЯ



Тіара Дуо

Подвійна фіксована комбінація
з доведеною біоеквівалентністю
для старту терапії пацієнтів з АГ^{*1,2}

Тіара Дуо у дозуванні⁵:

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду



Тіара Тріо®

Потрійна фіксована комбінація
для пацієнтів з АГ у разі
неефективності подвійної
антигіпертензивної терапії^{3,4}

Тіара Тріо® у дозуванні⁵:

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/
160 мг валсартану

Тіара Тріо® Р.П. № UA/15069/01/01, UA/15070/01/01

Склад: 1 таблетка по 5 мг/12,5 мг/160 мг містить:

діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 5 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг; 1 таблетка по 10 мг/12,5 мг/160 мг містить: діючі речовини: амлодипіну бесилату в перерахуванні на амлодипін 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, валсартану 160 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. Показання. Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів, один з яких є комбінованим. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини, протипоказано вагітним та жінкам, які планують завагітніти, порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Препарат Тіара Тріо® можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, в один і той же час доби, бажано вранці. Дозування. Рекомендована доза препарату Тіара Тріо® – 1 таблетка на добу, бажано вранці. Побічні реакції. Побічні реакції представлені стосовно комбінації амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду і окремо стосовно амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду. З боку серця: пальпітація, тахікардія, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь), інфаркт міокарда, з боку судинної системи: припливи крові, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, постуральне запаморочення, запаморочення, спричинене фізичним навантаженням, флебіт, тромбоз, васкуліт та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2, по 4 або по 5 контурних чарункових упаковок у пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Тіара Дуо Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03

Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: валсартану 80 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг, гідрохлортіазиду 25 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів, тяжкі порушення функції печінки, тяжкі порушення функції нирок та інші. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Тіари Дуо – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг на добу. Побічні реакції. Частота небажаних реакцій валсартану/гідрохлортіазиду. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто: кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто: біль у спині, артралгія та інші. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 7 таблеток у контурній чарунковій упаковці, по 2 або 4 контурні чарункові упаковки в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу фіксованої комбінації амлодипіну, гідрохлортіазиду і валсартану (Тіара Тріо®) референтному лікарському засобу Exforge HCT®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артіш, В.С. Сабко, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 4 (132), Т. 1 – VI/VII 2019 2. Біоеквівалентність генеричного лікарського засобу Тіара Дуо (фіксована комбінація валсартану та гідрохлортіазиду) референтному лікарському засобу Ко-Діован®: результати рандомізованого перехресного клінічного дослідження у здорових добровольців Ж.М. Кравчук, Б.І. Артіш, В.С. Сабко, Н.М. Сотниченко, А.М. Дорошенко УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (133), Т. 1 – IX/X 2019. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки (за матеріалами Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування артеріальної гіпертензії) УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 5 (127), Т. 1 – IX/X 2018. 4. Фіксовані комбінації, як невід'ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі – валсартан/гідрохлортіазид і валсартан/гідрохлортіазид/амлодипін. Здоров'я України №20(465) жовтень 2019. 5. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Тіара Тріо® та Тіара Дуо.

* АГ – артеріальна гіпертензія

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВЦІХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ

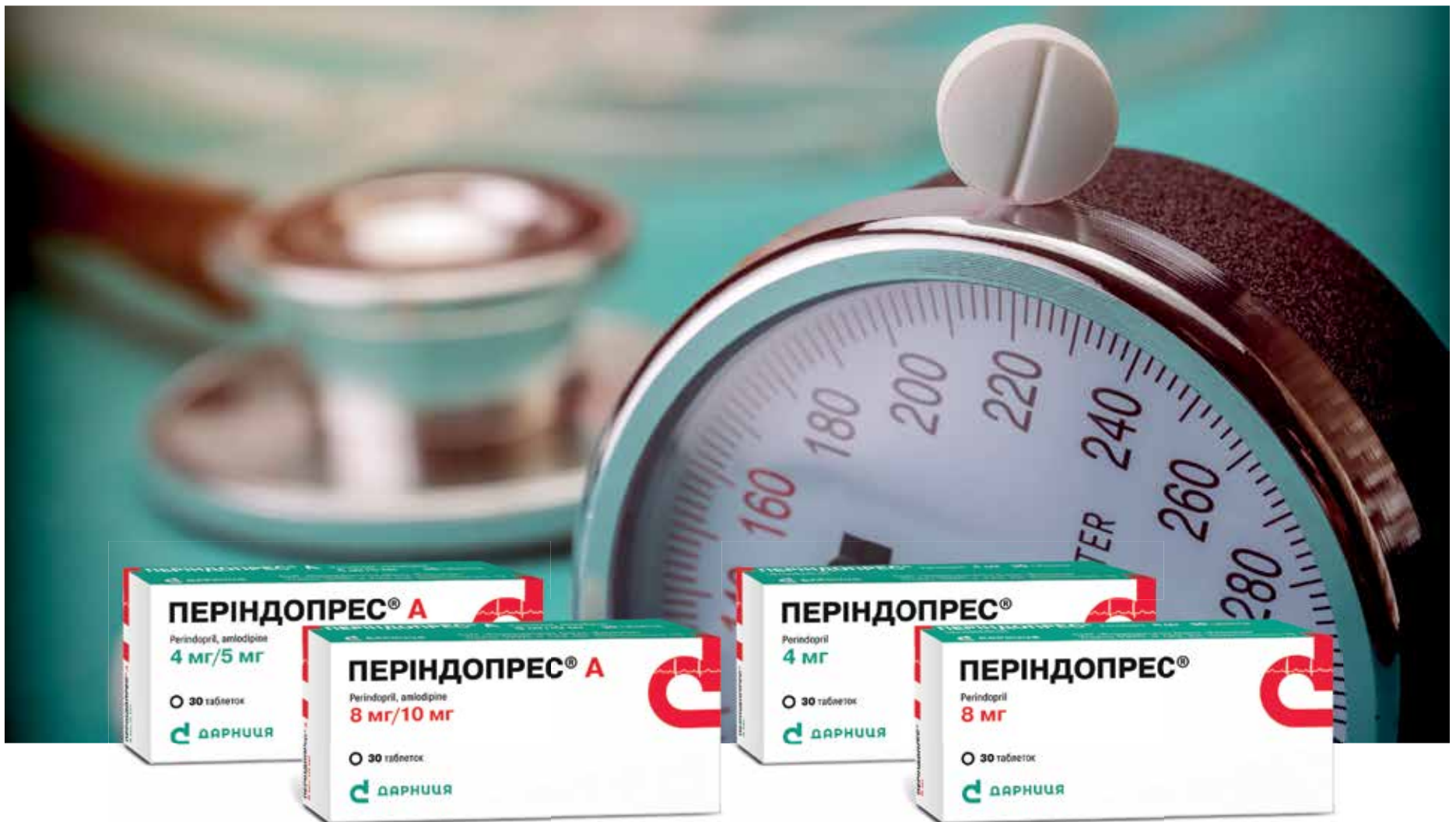
ПЕРІНДОПРЕС®

(PERINDOPRIL)

ПЕРІНДОПРЕС® А

(PERINDOPRIL, AMLODIPINE)

**ПЕРШИЙ* ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ ТА КОМБІНАЦІЯ
ПЕРИНДОПРИЛУ З АМЛОДИПІНОМ З ДОВЕДЕНОЮ БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЮ**



ПОЄДНАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ЗАХИСТУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ³

♥ 24 години ефективного контролю АТ¹

♥ 24 % зниження ризику інфаркту міокарда²

ПЕРІНДОПРЕС® (PERINDOPRES®). Р.П. № UA/16982/01/01; № UA/16982/01/02

Склад: діюча речовина: периндоприл; 1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу трет-бутиламін, що відповідає 3,338 мг або 6,676 мг периндоприлу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями; запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ та інші. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Таблетки Периндопрес® по 4 мг та по 8 мг можна ділити навпіл для досягнення дози 2 мг та 4 мг. Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою. **Побічні реакції.** Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями є: запаморочення, головний біль, вертиго, кашель та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки по 4 мг або по 8 мг. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурних чарункових упаковки у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ПЕРІНДОПРЕС® А Р.П. № UA/17768/01/01; № UA/17768/01/02

Склад: **ПЕРІНДОПРЕС® А 4 мг/5 мг** діючі речовини: периндоприлу трет-бутиламін 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну); **ПЕРІНДОПРЕС® А 8 мг/10 мг** 1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламін 8 мг (що відповідає 6,676 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 13,87 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ C09B B04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим слід призначати 1 таблетку на день одноразово, бажано вранці перед їжею. Таблетка не підлягає поділу. **Діти.** ПЕРІНДОПРЕС® А не рекомендується призначати дітям через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів. **Побічні реакції.** При застосуванні периндоприлу або амлодипіну спостерігалися наступні побічні реакції: розлади з боку нервової системи — сонливість (особливо на початку лікування), запаморочення (особливо на початку лікування) та інші. **Термін придатності.** 1,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

* Станом на дату реєстрації. Стосується препарату Периндопрес ®. РП №UA/16982/01/01, № UA/16982/01/02 від 22.10.2018 р.

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Периндопрес® та Периндопрес® А. 2. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–88. 3. Остроумова О.Д. Антигіпертензивна терапія во вторичній профілактике інсульту. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия» №4 (45) | 2013.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ,
А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ**